目次

2.7 臨床概要 3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 17
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 29
2.7.1.4 付録 30

生物薬剤学試験及び関連する分析法の略号一覧表

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
AUC	area under the concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0-t)}$	AUC from zero time to time of last quantifiable concentration	投与時から定量が可能であった最終採血時間（t）までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0-inf)}$	AUC from zero time extrapolated to infinite time	投与時から投与後無限大までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0-x)}$	AUC from zero time to fixed time point x	投与時から x 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（例：$AUC_{(0-168h)}$）
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
CL/F	apparent total clearance following oral administration	みかけのクリアランス
DBS	dried blood spot	乾燥血液スポット
ISR	incurred sample reanalysis	実サンプルの再分析
LC-MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析
$t_{½}$	terminal elimination phase half-life	最終消失半減期
t_{max}	time at which the highest drug concentration occurs	最高濃度到達時間
USP	United States Pharmacopeia	米国薬局方
f2 関数	similarity factor	溶出試験において，製剤間の溶出挙動の類似性を判定する指標の 1 つ。値が大きいほど，溶出挙動の類似性が高いと判定され，全ての比較時点で溶出率の差が 0%の場合，f2 の値は 100 となる。

2.7 臨床概要
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
2.7.1.1 背景及び概観
2.7.1.1.1 製剤開発の経緯

国内では既にフィコンパ錠（ペランパネル錠）2 mg（以下，錠剤 2 mg）及び 4 mg（以下，錠剤 4 mg）が承認され，上市している。小児てんかん患者（2 歳以上 12 歳未満）を対象とした併用療法の臨床第 2 相試験（E2007-G000-232 試験，以下 232 試験）及び小児てんかん患者（4 歳以上 12 歳未満）を対象とした併用療法の臨床第 3 相試験（E2007-G000-311 試験，以下 311 試験）では，表 2.7.1-1 に示すわずかに処方の異なる 2 つの懸濁剤（処方 B と処方 C）がそれぞれ使用された。311 試験に用いられた懸濁剤（処方 C）は，外国で行われた E2007-A001-048 試験（以下，048 試験）によりペランパネル錠 12 mg（以下，錠剤 12 mg）（外国で上市）との生物学的同等性が検証されており，外国で承認されている。また，外国で行われた E2007-A001-040 試験（以下，040 試験）により錠剤 12 mg と 2 mg の生物学的同等性が，E2007-E044-016 試験（以下，016 試験）により錠剤 2 mg と 4 mg の生物学的同等性が，それぞれ検証されている。錠剤 2 mg，4 mg 及び 12 mg の組成を表 2.7.1-2 に示す。

国内においては，懸濁剤よりも携帯性，保管性及び服用の容易性の点から散剤及び細粒剤のニーズが高い。特に細粒剤は，調剤に際して散剤と比べ飛散しにくく，細かな用量調整が容易なことから，懸濁剤に代わる製剤として細粒剤（ペランパネル細粒 1%，以下細粒 1%）の開発を行った。開発された細粒 1%と既承認の錠剤 4 mg との生物学的同等性は国内で実施した E2007-J081-053 試験（以下，053 試験）により検証した。細粒 1%の組成を表 2.7.1-3 に示す。

臨床試験に用いた製剤の一覧を表 2.7.1-4 に示す。

表 2.7.1-1 懸濁剤の組成

成分	配合量(mg/mL)	
	処方 B 232 試験使用	処方 C[a] 311 試験使用
ペランパネル水和物 （ペランパネル）	0.52 (0.50)[b]	0.52 (0.50)[b]
D-ソルビトール液	[redacted]	[redacted]
結晶セルロース・カルメロースナトリウム	[redacted]	[redacted]
ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
精製水	[redacted]	[redacted]

a: 外国で上市されている処方
b: ペランパネルの配合量は原薬の含量及び水分を用いて補正する。

表 2.7.1-2 錠剤 2 mg，錠剤 4 mg，及び錠剤 12 mg の組成

成分	配合量 (mg)		
	錠剤 2 mg	錠剤 4 mg	錠剤 12 mg [c]
ペランパネル水和物 (ペランパネル)	2.1 (2.0)	4.2 (4.0)	12.5 (12.0)
乳糖水和物	[redacted]	[redacted]	[redacted]
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ポビドン [a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ステアリン酸マグネシウム	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ヒプロメロース [b]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
タルク	[redacted]	[redacted]	[redacted]
マクロゴール 6000	[redacted]	[redacted]	[redacted]
酸化チタン	[redacted]	[redacted]	[redacted]
黄色三二酸化鉄	[redacted]	[redacted]	[redacted]
三二酸化鉄	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
合計	105.0	210.0	210.0

a: ポビドンの K 値：[redacted]
b: ヒプロメロースの置換度タイプは[redacted]，粘度は[redacted] mPa·s である。
c: 外国上市製剤/国内未承認製剤

表 2.7.1-3 細粒 1%の組成

成分	配合比 (%)
ペランパネル水和物 (ペランパネル)	1.04 (1.0)
乳糖水和物	[redacted]
D–マンニトール	[redacted]
黄色三二酸化鉄	[redacted]
酸化チタン	[redacted]
ヒドロキシプロピルセルロース	[redacted]
軽質無水ケイ酸	[redacted]
合計	100

表 2.7.1-4 臨床試験に用いられた製剤の一覧

臨床試験			製剤				
臨床試験実施国	試験名	対象被験者	剤形 力価/濃度	製剤の ロット番号	処方	製造スケール	使用した原薬のロット番号
単剤療法							
日本を含む国際共同	臨床第 3 相試験 (342 試験)	12 歳以上の未治療の部分てんかん患者	錠剤 2 mg	[redacted] [redacted]	国内承認処方	[redacted] 錠 [redacted] 錠	[redacted] [redacted]
小児							
日本を含む国際共同	臨床第 3 相試験 (311 試験)	4 – 11 歳 部分発作又は強直間代発作を伴うてんかん患者（国内は部分発作のみ）	懸濁剤	[redacted] [redacted]	処方 C	[redacted] kg [redacted] kg [redacted] kg	[redacted] [redacted]

表 2.7.1-4 臨床試験に用いられた製剤の一覧

臨床試験			製剤				
臨床試験実施国	試験名	対象被験者	剤形 力価/濃度	製剤のロット番号	処方	製造スケール	使用した原薬のロット番号
外国	臨床第 2 相試験 (232 試験)	2 – 11 歳 てんかん患者	懸濁剤	[redacted]	処方 B	[redacted] L	[redacted]
					Placebo		[redacted]
臨床薬理試験							
外国	錠剤と懸濁剤の生物学的同等性試験 (048 試験)	健康成人	錠剤 12 mg	[redacted]	外国上市処方	[redacted] 錠	[redacted]
			懸濁剤	[redacted]	処方 C	[redacted] L	[redacted]
国内	細粒剤と錠剤の生物学的同等性試験 (053 試験)	健康成人	錠剤 4 mg	[redacted]	国内承認処方	[redacted] 錠	[redacted]
			細粒剤 1%	[redacted]	申請処方	[redacted] kg	[redacted]

2.7.1.1.2 生物学的同等性の概略

溶出試験及びヒト生物学的同等性の検討の概略を図 2.7.1-1 に示す。

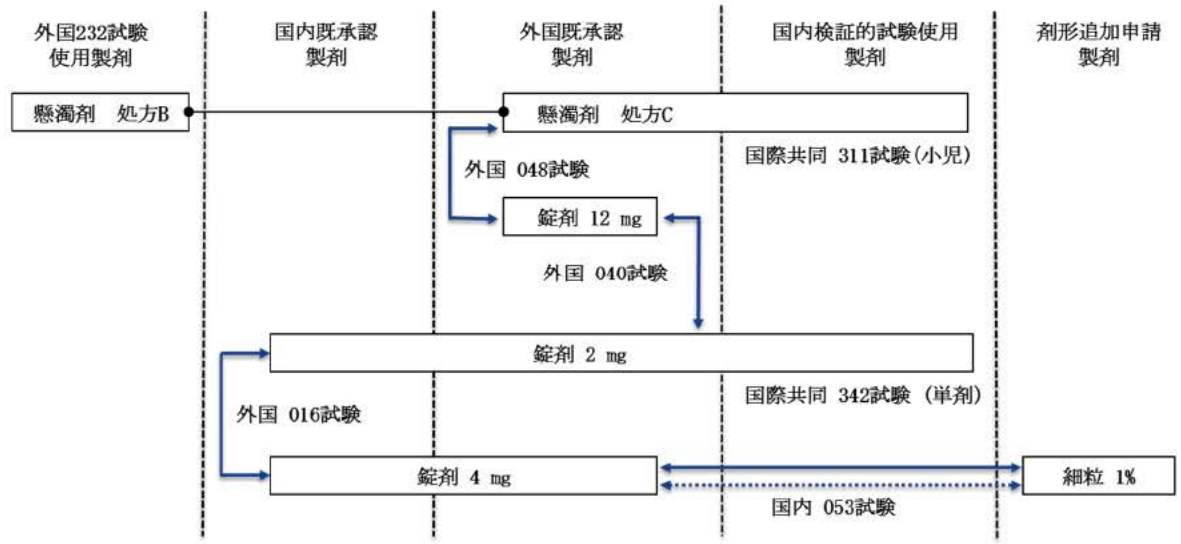


図 2.7.1-1 溶出試験及びヒト生物学的同等性検討の概略

（添付資料 3.2.P.2.2 の図 3.2.P.2.2-1 を引用）

2.7.1.1.2.1 溶出試験

2.7.1.1.2.1.1 懸濁剤　処方 B と処方 C の溶出挙動の評価

232 試験に使用された処方 B から 311 試験に使用した処方 C では，[redacted](配合量 [redacted] mg）から[redacted]（配合量 [redacted] mg）への変更と[redacted]の配合量の減量（[redacted] mg→[redacted] mg）を行った。処方 B と処方 C の溶出挙動の評価を [redacted] mol/L [redacted] を用いて行った。試験に使用した各サンプルの製造スケールは処方 B（[redacted]）が [redacted] L，処方 C（[redacted]）が [redacted] L である。

図 2.7.1-2 と表 2.7.1-5 に示すように，どちらの処方も 15 分で平均 85%以上が溶出し 2 つの処方の溶出挙動に顕著な差は見られなかった。

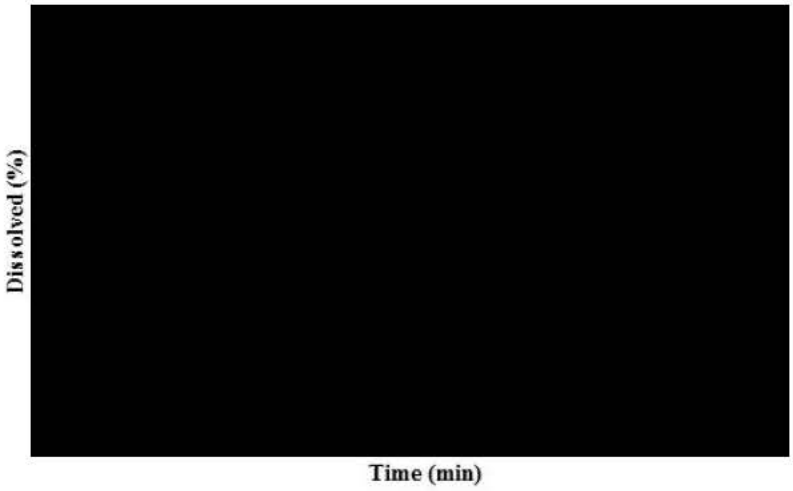
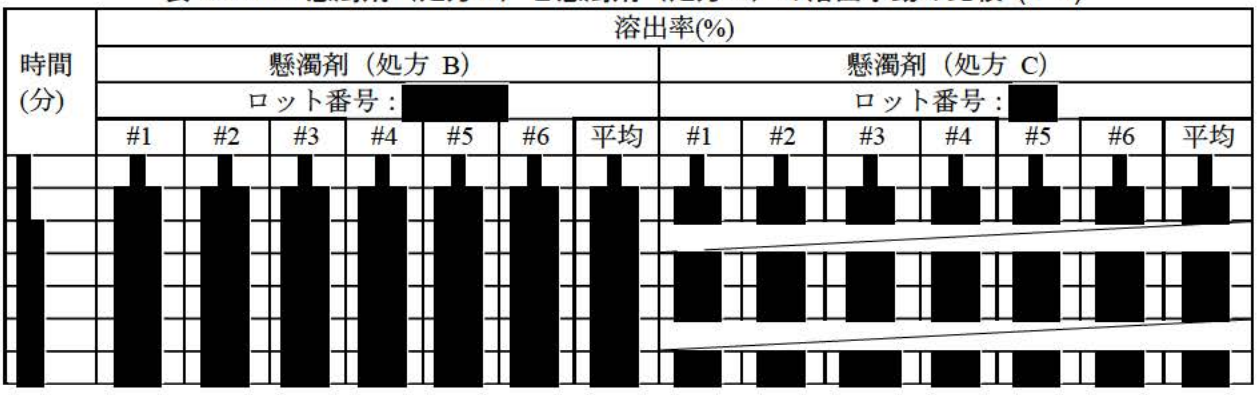


図 2.7.1-2 懸濁剤（処方 B）と懸濁剤（処方 C）の溶出挙動の比較 (n=6)

装置：パドル法
試験液：[redacted] mol/L[redacted] [redacted] mL
パドル回転数：[redacted] rpm
検体：懸濁剤 [redacted] mg/mL（処方 B），ロット番号：[redacted]，添加量[redacted] mL.
　　懸濁剤 [redacted] mg/mL（処方 C），ロット番号：[redacted]，添加量[redacted] mL

（添付資料 3.2.P.2.2 の図 3.2.P.2.2-2 を引用）

表 2.7.1-5 懸濁剤（処方 B）と懸濁剤（処方 C）の溶出挙動の比較 (n=6)



（添付資料 3.2.P.2.2 の表 3.2.P.2.2-2 を引用）

2.7.1.1.2.1.2 細粒剤と錠剤の溶出挙動の評価

申請製剤である細粒 1%に必要となる生物学的同等性試験の溶出性評価を，「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成 24 年 2 月 29 日，薬食審査発 0229 第 10 号）別紙 4「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」（「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」）に従って実施した。本ガイドラインに従い，標準製剤：錠剤 4 mg と試験製剤：細粒 1%（申請製剤）の溶出挙動の類似性を，4 種類の試験液を用い，全 5 条件の結果を用いて判定した。

2.7.1.1.2.2 ヒト生物学的同等性試験

これまでペランパネルの錠剤 2 mg 及び 4 mg，錠剤 2 mg 及び 12 mg の生物学的同等性については，016 試験及び 040 試験で検証されており，既承認申請資料にて評価されている。

ペランパネルの錠剤 12 mg と懸濁剤並びにペランパネルの錠剤 4 mg と細粒剤の生物学的同等性について，ヒト生物学的同等性試験の 048 試験及び 053 試験においてそれぞれ検討した。

2.7.1.1.3 溶出試験の分析法

生物学的同等性試験における溶出試験では，錠剤 4 mg 及び細粒 1%から溶出したペランパネルの定量は HPLC を用いた。各溶出試験法のバリデーションは，以下に示す 4 種類の試験液に対して実施した。

・日本薬局方　溶出試験第 1 液（[redacted]）
・薄めた McIlvaine の緩衝液（[redacted]）
・日本薬局方　溶出試験第 2 液（[redacted]）
・水

一方，ペランパネルの錠剤 4 mg の標準製剤選定は規格試験法に準拠し，試験液 [redacted] mol/L [redacted]を用いて，製剤から溶出したペランパネルの定量には分光光度計を用いた。

(1)標準製剤選定のための溶出試験法

規格試験法に準拠する。

錠剤 4 mg 1 錠をとり，試験液として [redacted] mol/L [redacted] [redacted] mL を用い，パドル法により，毎分 [redacted] 回転で試験を行う。各測定時間に溶出液 [redacted] mL をとり，孔径 [redacted] μm 以下のメンブランフィルターでろ過し，[redacted] [redacted] [redacted] ろ液をそれぞれの試験液の試料溶液とする。溶出液採取後，同量の試験液を補充する。

別にペランパネル水和物標準物質約 [redacted] mg を精密に量り，希釈液に溶かし，正確に [redacted] mL とする。この液 [redacted] mL を正確に量り，[redacted] mol/L [redacted] を加えて正確に [redacted] mL とし，標準溶液とする。

試料溶液及び標準溶液につき，試験液を対照として，紫外可視吸光度測定法により試験を行い，波長 [redacted] nm 及び [redacted] nm における吸光度を測定する。試料溶液及び標準溶液で得られた吸光度より，以下の式を用いて溶出率を求める。

n 回目における溶出液採取時におけるペランパネルの表示量に対する溶出率(%)

$$= M_S \times (A_{smp,n} - A'_{smp,n}) / (A_{std} - A'_{std}) \times [redacted] + \sum_{i=1}^{n-1} (M_S \times (A_{smp,i} - A'_{smp,i}) / (A_{std} - A'_{std}) \times [redacted] \times [redacted])$$

M_S：脱水物に換算し，純度補正したペランパネル水和物標準物質の秤取量(mg)

$A_{smp,n}$：n 回目の溶出試験液採取時における試料溶液の波長 [redacted] nm における吸光度

$A'_{smp,n}$：n 回目の溶出試験液採取時における試料溶液の波長 [redacted] nm における吸光度

$A_{smp,i}$：i 回目の溶出試験液採取時における試料溶液の波長 [redacted] nm における吸光度

$A'_{smp,i}$：i 回目の溶出試験液採取時における試料溶液の波長 [redacted] nm における吸光度

A_{std}：標準溶液の波長 [redacted] nm における吸光度

A'_{std}：標準溶液の波長 [redacted] nm における吸光度

注）希釈液：[redacted] g を [redacted] mL に溶かし，[redacted] mL を加える。

(2)標準製剤の溶出試験法

錠剤 4 mg 1 錠をとり，試験液[redacted] mL を用い，日局 一般試験法<*6.10*>パドル法　即放性製剤により，毎分[redacted] 回転又は毎分[redacted] 回転で試験を行う。各測定時間において，溶出液をサンプリングする。溶出液[redacted] mL を孔径[redacted] μm 以下のメンブランフィルターでろ過する。[redacted]ろ液をそれぞれの試験液の試料溶液とする。溶出液採取後，同量の試験液を補充する。

別にペランパネル水和物標準物質約[redacted] mg を精密に量り，希釈液に溶かし，正確に[redacted] mL とする。この液[redacted] mL を正確に量り，[redacted] mol/L [redacted]を加えて正確に[redacted] mL とし，標準溶液とする。

試料溶液及び標準溶液につき，液体クロマトグラフィーにより試験を行い，ペランパネルのピーク面積を測定する。試料溶液及び標準溶液で得られたペランパネルのピーク面積より，以下の式を用いて溶出率を求める。

n 回目における溶出液採取時におけるペランパネルの表示量に対する溶出率(%)

$$=M_S\times(A_{T,n}/A_S)\times[redacted]+\sum_{i=1}^{n-1}(M_S\times(A_{T,i}/A_S)\times[redacted]\times[redacted])$$

M_S：脱水物に換算し，純度補正したペランパネル水和物標準物質の秤取量(mg)
$A_{T,n}$：n 回目の溶出試験液採取時における試料溶液のペランパネルのピーク面積
$A_{T,i}$：i 回目の溶出試験液採取時における試料溶液のペランパネルのピーク面積
A_S：標準溶液のペランパネルのピーク面積

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：[redacted] nm）
カラム：内径[redacted] mm，長さ[redacted] cm のステンレス管に[redacted] μm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填したもの。
カラム温度：[redacted]℃ 付近の一定温度
移動相：[redacted]g を[redacted] mL に溶かし，[redacted] mL を加える。
流量：毎分[redacted] mL 付近の一定流量
注入量：[redacted] μL
サンプルラック温度：[redacted]℃ 付近の一定温度
分析時間：[redacted] 分間

システム適合性

システムの性能：標準溶液[redacted] μL につき，上記の条件で操作するとき，ペランパネルのピークの理論段数及びシンメトリー係数はそれぞれ[redacted] 段以上及び[redacted] 以下である。
システムの再現性：標準溶液[redacted] μL につき，上記の条件で試験を[redacted] 回繰り返すとき，ペランパネルのピーク面積の相対標準偏差は，[redacted]%以下である。

注）希釈液：[redacted] g を[redacted] mL に溶かし，[redacted] mL を加える。

(3)試験製剤の溶出試験法

本品約 [redacted] g（ペランパネル 4 mg に対応する量）を精密に量り，試験液 [redacted] mL を用い，日局一般試験法<6.10>パドル法　即放性製剤により，毎分 [redacted] 回転又は毎分 [redacted] 回転で試験を行う。各測定時間において，溶出液をサンプリングする。溶出液 [redacted] mL を孔径 [redacted] μm 以下のメンブランフィルターでろ過する。[redacted] ろ液をそれぞれの試験液の試料溶液とする。溶出液採取後，同量の試験液を補充する。

別にペランパネル水和物標準物質約 [redacted] mg を精密に量り，希釈液に溶かし，正確に [redacted] mL とする。この液 [redacted] mL を正確に量り，[redacted] mol/L [redacted] を加えて正確に [redacted] mL とし，標準溶液とする。

試料溶液及び標準溶液につき，液体クロマトグラフィーにより試験を行い，ペランパネルのピーク面積を測定する。試料溶液及び標準溶液で得られたペランパネルのピーク面積より，以下の式を用いて溶出率を求める。

n 回目における溶出液採取時におけるペランパネルの表示量に対する溶出率(%)

$$=(M_S/M_t)\times(A_{T,n}/A_S)\times[redacted]+\sum_{i=1}^{n-1}((M_S/M_t)\times(A_{T,i}/A_S)\times[redacted]\times[redacted])$$

M_S：脱水物に換算し，純度補正したペランパネル水和物標準物質の秤取量(mg)

M_t：本品の秤取量(mg)

$A_{T,n}$：n 回目の溶出試験液採取時における試料溶液のペランパネルのピーク面積

$A_{T,i}$：i 回目の溶出試験液採取時における試料溶液のペランパネルのピーク面積

A_S：標準溶液のペランパネルのピーク面積

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：[redacted] nm）

カラム：内径 [redacted] mm，長さ [redacted] cm のステンレス管に [redacted] μm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填したもの。

カラム温度：[redacted]℃ 付近の一定温度

移動相：[redacted] g を [redacted] mL に溶かし，[redacted] mL を加える。

流量：毎分 [redacted] mL 付近の一定流量

注入量：[redacted] μL

サンプルラック温度：[redacted]° C 付近の一定温度

分析時間：[redacted] 分間

システム適合性

システムの性能：標準溶液 [redacted] μL につき，上記の条件で操作するとき，ペランパネルのピークの理論段数及びシンメトリー係数はそれぞれ [redacted] 段以上及び [redacted] 以下である。

システムの再現性：標準溶液 [redacted] μL につき，上記の条件で試験を [redacted] 回繰り返すとき，ペランパネルのピーク面積の相対標準偏差は，[redacted]%以下である。

注）希釈液：[redacted] g を[redacted] mL に溶かし，[redacted] mL を加える。

(4)分析法バリデーションの要約

細粒 1%及び錠剤 4 mg の 2.7.1.1.3 項に示した 4 種類の試験液での分析法バリデーションの結果を表 2.7.1-6 に示す。全ての評価項目は判定基準に適合したことから，溶出試験の分析法は妥当であることが確認された。

表 2.7.1-6 生物学的同等性試験(053 試験)に用いた溶出試験法の分析法バリデーション結果

項目	判定基準	試験液	細粒 1%			錠剤 4 mg		
			1	2	3	1	2	3
特異性	1. 分離度 [abc] 2. ピークの単一性 [d] 3. ピークの単一性 [e]	[redacted]	適	適	適	適	適	適
		[redacted]	適	適	適	適	適	適
		[redacted] rpm)	適	適	適	適	適	適
		[redacted]	適	適	適	適	適	適
		水	適	適	適	適	適	適
直線性	相関係数 r：0.999 以上		1.000					
真度	回収率の平均値 100.0% ± 3.0%	[redacted] %水準	100.4			100.4		
		[redacted] %水準	99.8			100.7		
		[redacted] %水準	99.9			100.8		
		[redacted] %水準	99.4			100.1		
		[redacted] %水準	99.7			100.3		
		[redacted] %水準	99.4			100.0		
		[redacted] %水準	99.9			99.7		
		[redacted] rpm) %水準	100.3			99.7		
		[redacted] %水準	100.3			99.8		
		[redacted] %水準	97.7			99.3		
		[redacted] %水準	99.4			99.5		
		[redacted] %水準	100.3			100.4		
		水 %水準	97.7			98.2		
		水 %水準	99.1			99.5		
		水 %水準	100.0			100.1		
併行精度	相対標準偏差 2.0%以下	[redacted]	0.4			0.2		
		[redacted]	0.3			0.2		
		[redacted] rpm)	0.3			0.2		
		[redacted]	0.5			0.3		
		水	0.2			0.2		
範囲	精度，真度及び直線性が満たされている	[redacted]	[redacted]% – [redacted]%			[redacted]% – [redacted]%		
		[redacted]	[redacted]% – [redacted]%			[redacted]% – [redacted]%		
		[redacted] rpm)	[redacted]% – [redacted]%			[redacted]% – [redacted]%		
		[redacted]	[redacted]% – [redacted]%			[redacted]% – [redacted]%		
		水	[redacted]% – [redacted]%			[redacted]% – [redacted]%		
溶液安定性	初期値に対し，100.0% ± 3.0%の残存率（経過日数を報告）	[redacted]	15 日間			15 日間		
		[redacted]	15 日間			15 日間		
		[redacted] rpm)	15 日間			15 日間		
		[redacted]	4 日間			4 日間		
		水	4 日間			15 日間		

a: ペランパネルピークの保持時間付近にプラセボ由来の妨害ピークを認めない。
b: 試料溶液のペランパネルピークの溶出時間は，標準溶液のものと同じである。
c: ペランパネルピークと，隣接するピークとの分離度は 1.5 以上，または隣接するピークを認めない。
d: 試料溶液のペランパネルピークの頂点とその前後の 3 点（ピークの開始点と頂点の中間点，ピークの頂点，ピークの頂点とピークの終点の中間点）の UV スペクトルは類似している。
e: 異なる 4 波長（[redacted]，[redacted]，[redacted] 及び [redacted] nm）から得られたペランパネルの形状は類似している。

2.7.1.1.4 薬物濃度測定法の概略

2.7.1.1.4.1 分析法の概略

臨床試験におけるペランパネルの濃度測定は，液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（LC-MS/MS）を用いて行った。高感度かつ特異的な再現性の高い分析法を確立し，各測定施設においてバリデーション試験を行った。臨床試験に用いたペランパネル分析法の一覧を表 2.7.1-7 に示す。

342 試験及び 053 試験では，既承認申請において提出したペランパネル測定法（報告書番号：GB[redacted]062V）から，LC-MS/MS の機種変更及び作業効率改善のための前処理及び測定条件の一部を変更した測定法パーシャルバリデーション試験（報告書番号：NB[redacted]093V）を実施し，バリデートされた方法で血漿中濃度を測定した。

232 試験では，新規にマイクロサンプリング手法の一種である Dried Blood Spot (DBS) 法を用いたペランパネル測定法バリデーション試験（報告書番号：EIS-PER[redacted]002）を実施し，バリデートされた方法を用いて全血中濃度を測定した。また，全血中濃度を血漿中濃度に換算するための換算係数（血液/血漿比）は，0.88 を用いた（報告書番号：EIS-PER[redacted]003）。

311 試験では，既承認申請において提出したペランパネル測定法（報告書番号：EIS-R791R2）から，小児臨床試験のためにより少ない血漿量（100 μL から 25 μL）を使用した測定法パーシャルバリデーション試験（報告書番号：EIS-R2850）を実施し，バリデートされた方法を用いて血漿中濃度を測定した。

048 試験では，既承認申請において提出したペランパネル測定法（報告書番号：EIS-R791R2）を用いて血漿中濃度を測定した。

表 2.7.1-7　臨床試験に用いたペランパネル分析法一覧

バリデーション報告書番号（添付資料番号）	測定法	生体試料	使用試料量 (mL)	濃度範囲 (ng/mL)	臨床試験番号
NB[redacted]093V (5.3.1.4.1)	LC-MS/MS	血漿	0.1	0.25～200	053 試験 342 試験
EIS-R791R2 (5.3.1.4.2)	LC-MS/MS	血漿	0.1	1～500	048 試験
EIS-R2850 (5.3.1.4.3)	LC-MS/MS	血漿	0.025	1～500	311 試験
EIS-PER[redacted]002 (5.3.1.4.4)	LC-MS/MS	血液 (DBS)	0.02	1～500	232 試験

2.7.1.1.4.2 分析法及びバリデーション結果

各分析法の真度及び精度一覧を表 2.7.1-8 に示す。また，分析法及びその他のバリデーション結果一覧は付録 2.7.1.4-1 に示す。

NB[redacted]093V は，GB[redacted]062V から LC-MS/MS 装置，液液抽出の溶媒量（4 mL から 0.5 mL），LC-MS/MS への注入量（10 μL から 2 μL），及びオートサンプラー温度（10°C から 4°C）を変更し，選択性，日内及び日間変動，キャリーオーバー，マトリックス効果，回収率，及び抽出試料中安定性を評価した。定量範囲は，血漿 100 μL を使用して 0.25～200 ng/mL であり，以前の

方法（GB[redacted]062V）と同じである。

EIS-R2850 は，EIS-R791R2 から使用血漿量を 100 µL から 25 µL に変更し，選択性，キャリーオーバー，感度，日内及び日間変動，希釈再現性を評価した。定量範囲は，血漿 25 µL を使用して 1～500 ng/mL であり，以前の方法（EIS-R791R2）と同じである。

EIS-PER[redacted]002 は，DBS 法を用いてフルバリデーション試験を実施した。DBS 法は少量の血液をろ紙にスポットし乾燥させたものを測定試料とする方法である。ろ紙は [redacted] を用い，全血 20 µL を使用して定量範囲 1～500 ng/mL の定量法を開発した。

表 2.7.1-8　ペランパネル分析法の真度及び精度

バリデーション報告書番号（添付資料番号）	真度 日内変動 (%)	真度 日間変動 (%)	精度 日内変動 (%)	精度 日間変動 (%)
NB[redacted]093V (5.3.1.4.1)	–6.6～5.0	–2.1～3.4	1.2～4.1	3.7～5.6
EIS-R791R2 (5.3.1.4.2)	–8.2～0.4	–5.4～–2.0	1.9～6.5	2.5～5.6
EIS-R2850 (5.3.1.4.3)	–11.3～–2.2	–10.2～–3.6	3.6～14.1	3.6～10.2
EIS-PER[redacted]002 (5.3.1.4.4)	–7.3～4.1	–2.0～–0.3	2.6～13.0	3.9～9.1

DBS 法の前処理は，[redacted] にスポットされた 20 µL の血液部分を直径 6 mm のパンチングデバイスで切り取り，有機溶媒と水の混液を加えペランパネルの抽出を行った。フルバリデーション試験において，DBS 法に特有の評価項目として，パンチングデバイスのクロスコンタミネーションの影響，スポット量の影響，ヘマトクリット値の影響及びスポットする器具（キャピラリー及びマイクロピペット）の影響を確認した（報告書番号：EIS-PER[redacted]002 及び EIS-PER[redacted]003）。

パンチングデバイスのクロスコンタミネーションは，パンチングデバイスを用いて検量線上限サンプルの次にブランクサンプルを切り抜く操作を繰り返してクロスコンタミネーションがあるかどうかを評価した。その結果，検量線上限後に測定したブランクサンプルに検出されるペランパネルのピークは定量下限の 12.6%以下であり影響を及ぼさなかった。

スポット量の影響は，規定の全血添加量 20 µL を中心として添加量にばらつきがあった場合においても定量結果に影響を及ぼさないことを評価した。その結果 15～30 µL の範囲であれば定量結果に影響を及ぼさなかった。（報告書番号：EIS-PER[redacted]002 及び EIS-PER[redacted]003）。

ヘマトクリット値の影響の影響について，低ヘマトクリット値（0.36）と高ヘマトクリット値（0.48）の全血を用いて，低濃度サンプルと高濃度サンプルの 2 濃度の試料を調製し再現性を評価した。再現性評価の結果，真度は–3.1%～10.0%及び精度は 4.9%～17.4%であった。高ヘマトクリット値における低濃度試料の精度が 17.4%とわずかに大きい結果であったが，真度には影響を及ぼさなかった。（報告書番号：EIS-PER[redacted]003）。なお，232 試験における検体のヘマトクリット値の範囲は約 0.33～0.48 であった。

血液をろ紙に添加する器具として，キャピラリーとマイクロピペットの影響を確認した。高

濃度及び低濃度試料を調製し，それぞれで真度及び精度を評価した。その結果，キャピラリーでは，真度–12.9%～–9.8%，精度 4.1%～7.0%で，マイクロピペットでは，真度–5.8～2.0%，精度 3.6%～10.8%であり，器具による定量値の差はなかった（EIS-PER[redacted]003）。

2.7.1.1.4.3 臨床試験における分析法の再現性評価

臨床試験の濃度測定において，得られた定量値の再現性を確認するため，Incurred Sample Reanalysis（ISR）を実施した。ISR を実施した試験において全て合格基準（初回値と再分析値の平均値と初回値の乖離が 20%以内の検体が 2/3 以上）を満たし，全測定において信頼性のある分析法であった。ISR の結果一覧を表 2.7.1-9 に示す。

表 2.7.1-9　ISR の結果一覧

臨床試験番号	濃度測定報告書番号（添付資料番号）	測定試料本数	ISR 本数	ISR 割合	乖離率が 20%以内の割合
342 試験	NB[redacted]020D (5.3.1.4.17)	250	48	19.2%	100% (48/48)
053 試験	NB[redacted]082D (5.3.1.4.13)	855	90	10.5%	100% (90/90)
232 試験	EIS-PER[redacted]004 (5.3.1.4.14)	180	29	16.1%	72.4% (21/29)
311 試験	EIS-R8121R1 (5.3.1.4.15)	492	52	10.6%	100% (52/52)
048 試験	ESI-R4034 (5.3.1.4.16)	3956	256	6.5%	100% (256/256)

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 溶出試験

(1)溶出試験に用いた製剤

試験に用いた製剤のロット番号，製造日，製造スケール及び製造場所を表 2.7.1-10 に示す。いずれも商業生産施設及び実生産スケールで製造したものを用いた。

表 2.7.1-10　試験製剤及び標準製剤のロット番号，製造日，製造スケール及び製造場所

検体	ロット番号	製造日	製造スケール	製造場所
試験製剤（細粒 1%）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]kg	エーザイ株式会社 川島工場
標準製剤（錠剤 4 mg）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]錠	エーザイ株式会社 川島工場

(2) 試験製剤及び標準製剤の剤形，有効成分名及び表示量

試験製剤及び標準製剤の剤形，有効成分名及び表示量を表 2.7.1-11 に示す。

表 2.7.1-11　試験製剤及び標準製剤の剤形，有効成分名及び表示量

検体	剤形	有効成分名	表示量
申請製剤	細粒剤	ペランパネル	1 g 中にペランパネル 10 mg を含む (0.4 g 中にペランパネル 4 mg を含む)
標準製剤	錠剤		1 錠中にペランパネル 4 mg を含む

(3) 試験製剤及び標準製剤の含量及び測定方法

試験製剤及び標準製剤の含量は，それぞれの製剤の規格及び試験方法に従い測定した。含量の測定結果を表 2.7.1-12 に示す。

表 2.7.1-12　試験製剤及び標準製剤の含量

検体	ロット番号	含量	測定方法
試験製剤 （細粒 1%）	[redacted]	[redacted]%	液体クロマトグラフィー
標準製剤 （錠剤 4 mg）	[redacted]	[redacted]%	
		[redacted]%	
		[redacted]%	

(4) ペランパネル水和物の溶解度

ペランパネル水和物は [redacted] mol/L [redacted] に極めて溶けにくく，pH 2～11 の [redacted] 及び水にほとんど溶けない。ペランパネル水和物の溶解度の結果を表 2.7.1-13 に示す。結果からペランパネル水和物の溶解度は，[redacted] する。このため，日本薬局方溶出試験第 1 液（[redacted]）[redacted] mL を試験液として用いた錠剤 4 mg の溶出試験では，[redacted] での評価となる一方，薄めた McIlvaine の緩衝液 [redacted]，日本薬局方溶出試験第 2 液（[redacted]）及び水 [redacted] mL を試験液として用いた錠剤 4 mg の溶出試験では，[redacted] での評価となることが推定された。

表 2.7.1-13　各 pH におけるペランパネル水和物の溶解度

pH	試験液	溶解度（μg/mL）
（25°C，イオン強度(I) = 0.3）		
2	[redacted]	[redacted]
3		
4		
5～7		
9～11		
（37°C）		
[redacted]	[redacted] mol/L [redacted]	[redacted]
4.5		
7.5		

(5) 標準製剤を選択するための試験の結果

標準製剤を選定するために，錠剤 4 mg の実生産品 3 ロット（ロット番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]）につき，規格試験の溶出試験液（[redacted] mol/L [redacted]）を用いてパドル法，毎分 [redacted] 回転で溶出試験を行った。

その結果を表 2.7.1-14 に，溶出プロファイルを図 2.7.1-3 に示す。この結果，[redacted] ロット番号：[redacted] を標準製剤とした。

表 2.7.1-14　標準製剤を選定するための試験の結果（試験液：[redacted] mol/L[redacted]）

ロット番号	溶出率(%)				
	[redacted]分	[redacted]分	[redacted]分	[redacted]分	[redacted]分
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

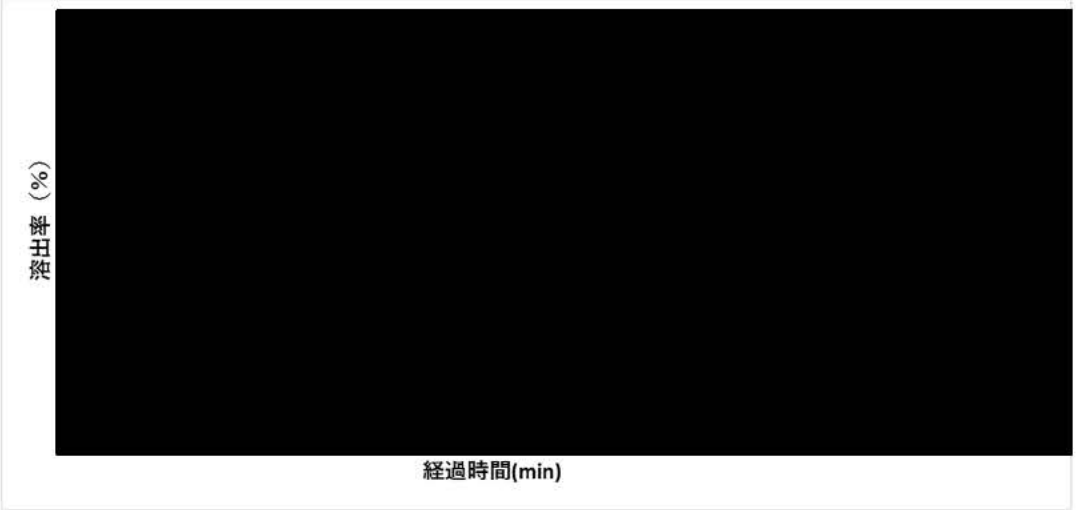


図 2.7.1-3 標準製剤を選定するための試験の結果（平均値）

装置：パドル法

試験液：[redacted] mol/L[redacted]　[redacted] mL，37°C

パドル回転数：[redacted] rpm

検体：錠剤 4 mg，ロット番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]

(6) 溶出試験

細粒 1%と錠剤 4 mg について，「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」に従い，以下の条件で溶出試験を行った。

薄めた McIlvaine の緩衝液の [redacted] では，本ガイドラインに従い，[redacted]，[redacted] 及び [redacted] の試験液の中で錠剤 4 mg が規定された時間内に平均 85%以上溶出する条件で，最も溶出の遅い試験液として [redacted] を選択した。なお，[redacted] 及び [redacted] 同様に，パドル回転数 [redacted] rpm の試験液として [redacted] を選択した。[redacted] は，パドル回転数 [redacted] rpm の試験液 [redacted]，[redacted] 及び [redacted] の中から錠剤 4 mg が規定された時間内に平均 85%以上溶出する条件で，最も溶出の遅い試験液であった。[redacted]

上記の理由から以下の条件で溶出挙動の比較を行った。

装置：パドル法

試験液及び回転数：1) 日本薬局方　溶出試験第 1 液（[redacted]），パドル回転数 [redacted] rpm
2) 薄めた McIlvaine の緩衝液（[redacted]），パドル回転数 [redacted] rpm
3) 日本薬局方　溶出試験第 2 液（[redacted]），パドル回転数 [redacted] rpm
4) 水，パドル回転数 [redacted] rpm
5) 薄めた McIlvaine の緩衝液（[redacted]），パドル回転数 [redacted] rpm

試験液の量：[redacted] mL

試験液の温度：37°C

(7) 溶出挙動比較の結論

細粒 1%と錠剤 4 mg について，「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき，剤形が異なる製剤間での溶出挙動を比較した。その結果，いずれの溶出試験条件においても溶出挙動の類似性の判定基準に適合したことから，錠剤 4 mg と細粒 1%の溶出挙動は類似していることが確認された。

1)細粒 1%と錠剤 4 mg の溶出挙動の比較（[redacted]，[redacted] rpm）

日局溶出試験第 1 液（[redacted]）を用いて，パドル回転数[redacted] rpm で試験した時の細粒 1%と錠剤 4 mg の溶出挙動の比較結果を表 2.7.1-15 に，平均溶出曲線を図 2.7.1-4 に示す。試験の結果，細粒 1%と錠剤 4 mg の溶出挙動は類似性の判定基準に適合した。

表 2.7.1-15 細粒 1%と錠剤 4 mg の溶出挙動の比較（1）

試験液：日局溶出試験第 1 液（[redacted]），パドル回転数[redacted] rpm

標準製剤	試験製剤	判定基準 [a]	試験結果	判定結果
錠剤 4 mg	細粒 1%	[redacted]	[redacted] 分の平均溶出率 標準製剤：[redacted]% 試験製剤：[redacted]%	適合 [redacted]

a: 標準製剤が[redacted]場合

（添付資料 3.2.P.2.2 の表 3.2.P.2.2-6 を引用）

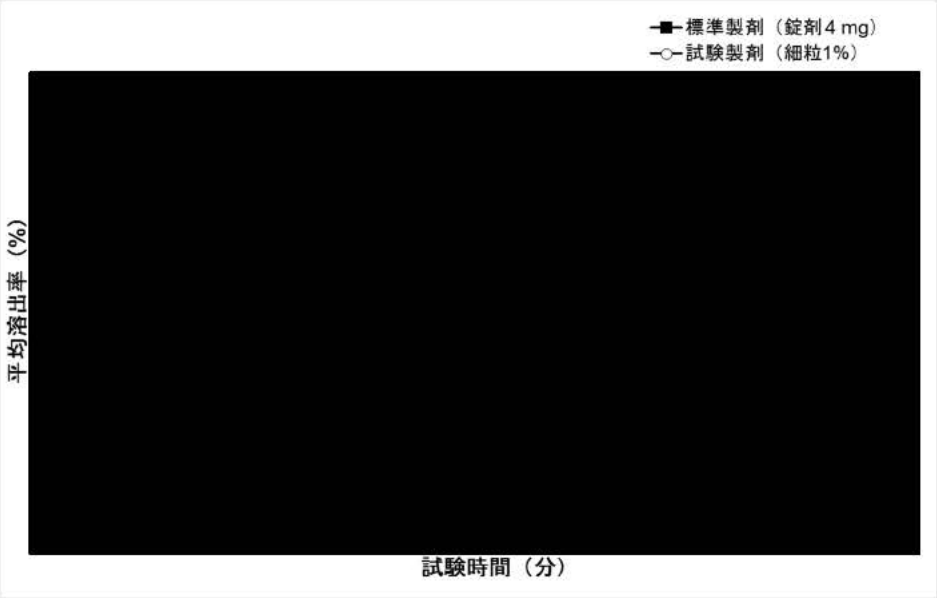


図 2.7.1-4 細粒 1%と錠剤 4 mg の平均溶出曲線（1）

試験液：日局溶出試験第 1 液（[redacted]），[redacted] mL，37°C

パドル回転数：[redacted] rpm，評価ベッセル数：12 ベッセル

（添付資料 3.2.P.2.2 の図 3.2.P.2.2-3 を引用）

2) 細粒 1%と錠剤 4 mg の溶出挙動の比較（[redacted]，[redacted] rpm）

薄めた McIlvaine の緩衝液（[redacted]）を用いて，パドル回転数[redacted] rpm で試験した時の細粒 1%と錠剤 4 mg の溶出挙動の比較結果を表 2.7.1-16 に，平均溶出曲線を図 2.7.1-5 に示す。試験の結果，細粒 1%と錠剤 4 mg の溶出挙動は類似性の判定基準に適合した。

表 2.7.1-16 細粒 1%と錠剤 4 mg の溶出挙動の比較（2）

試験液：薄めた McIlvaine の緩衝液（[redacted]），パドル回転数[redacted] rpm

標準製剤	試験製剤	判定基準 [ab]	試験結果	判定結果
錠剤 4 mg	細粒 1%	[redacted]	[redacted] 分の平均溶出率 標準製剤：[redacted]% 試験製剤：[redacted]% （差：[redacted]%） [redacted] 分の平均溶出率 標準製剤：[redacted]% 試験製剤：[redacted]% （差：[redacted]%） f2 関数の値：[redacted]	適合

a: 標準製剤が[redacted]場合

b: [redacted]標準製剤の平均溶出率が[redacted]とき

（添付資料 3.2.P.2.2 の表 3.2.P.2.2-7 を引用）

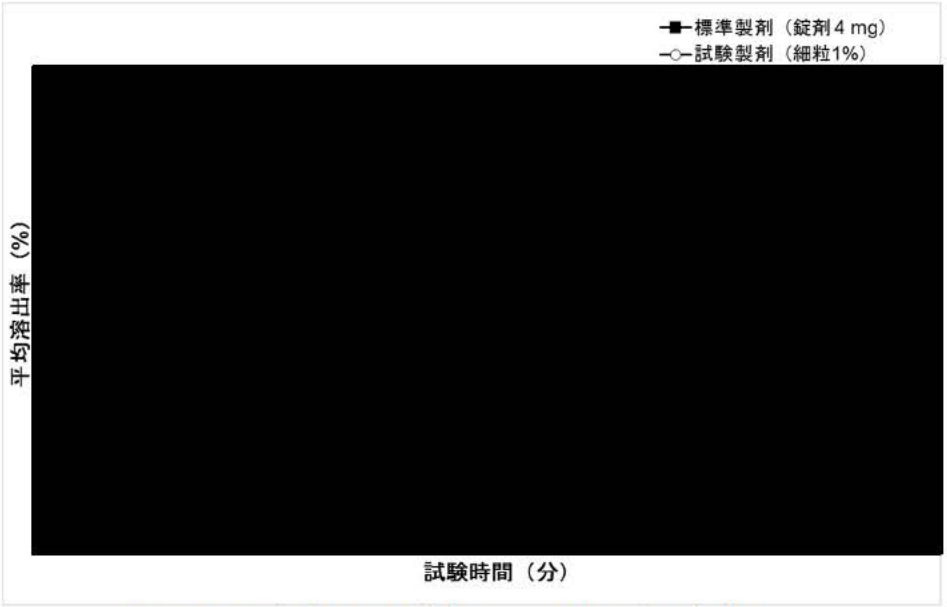


図 2.7.1-5 細粒 1%と錠剤 4 mg の平均溶出曲線（2）

試験液：薄めた McIlvaine の緩衝液（[redacted]），[redacted] mL，37°C

パドル回転数：[redacted] rpm，評価ベッセル数：12 ベッセル

（添付資料 3.2.P.2.2 の図 3.2.P.2.2-4 を引用）

3) 細粒 1%と錠剤 4 mg の溶出挙動の比較（[redacted]，[redacted] rpm）

日局溶出試験第 2 液（[redacted]）を用いて，パドル回転数[redacted] rpm で試験した時の細粒 1%と錠剤 4 mg の溶出挙動の比較結果を表 2.7.1-17 に，平均溶出曲線を図 2.7.1-6 に示す。試験の結果，細粒 1%と錠剤 4 mg の溶出挙動は類似性の判定基準に適合した。

表 2.7.1-17 細粒 1%と錠剤 4 mg の溶出挙動の比較（3）

試験液：日局溶出試験第 2 液（[redacted]），パドル回転数[redacted] rpm

標準製剤	試験製剤	判定基準 [ab]	試験結果	判定結果
錠剤 4 mg	細粒 1%	[redacted]	[redacted] 分の平均溶出率 標準製剤：[redacted]% 試験製剤：[redacted]% （差：[redacted]%） [redacted] 分の平均溶出率 標準製剤：[redacted]% 試験製剤：[redacted]% （差：[redacted]%） f2 関数の値：[redacted]	適合

a: 標準製剤が[redacted]場合

b: [redacted]標準製剤の平均溶出率が[redacted]とき

（添付資料 3.2.P.2.2 の表 3.2.P.2.2-8 を引用）

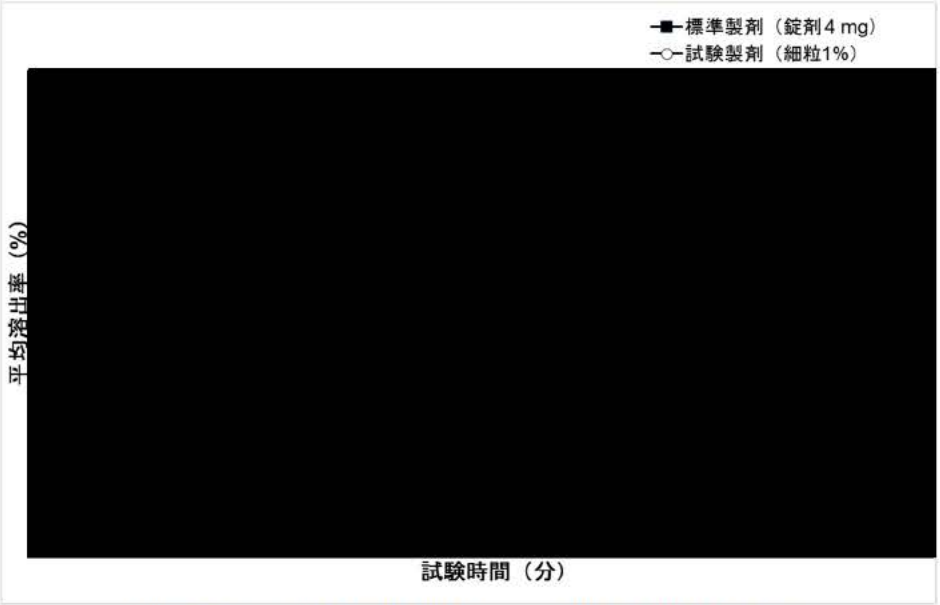


図 2.7.1-6 細粒 1%と錠剤 4 mg の平均溶出曲線（3）

試験液：日局溶出試験第 2 液（[redacted]），[redacted] mL，37°C

パドル回転数：[redacted] rpm，評価ベッセル数：12 ベッセル

（添付資料 3.2.P.2.2 の図 3.2.P.2.2-5 を引用）

4) 細粒 1%と錠剤 4 mg の溶出挙動の比較（水，[redacted] rpm）

水を用いて，パドル回転数[redacted] rpm で試験した時の細粒 1%と錠剤 4 mg の溶出挙動の比較結果を表 2.7.1-18 に，平均溶出曲線を図 2.7.1-7 に示す。試験の結果，細粒 1%と錠剤 4 mg の溶出挙動は類似性の判定基準に適合した。

表 2.7.1-18 細粒 1%と錠剤 4 mg の溶出挙動の比較（4）

試験液：水，パドル回転数[redacted] rpm

標準製剤	試験製剤	判定基準 [a][b]	試験結果	判定結果
錠剤 4 mg	細粒 1%	[redacted]	[redacted] 分の平均溶出率 標準製剤：[redacted]% 試験製剤：[redacted]% （差：[redacted]%） [redacted] 分の平均溶出率 標準製剤：[redacted]% 試験製剤：[redacted]% （差：[redacted]%）	適合 [redacted]

a: 標準製剤が[redacted]場合

b: [redacted]標準製剤の平均溶出率が[redacted]とき

（添付資料 3.2.P.2.2 の表 3.2.P.2.2-9 を引用）

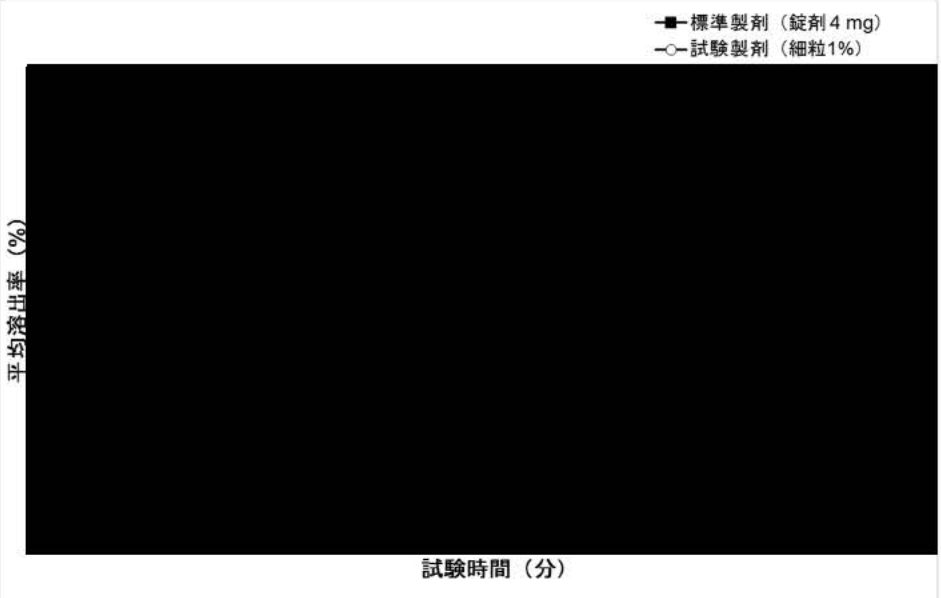


図 2.7.1-7 細粒 1%と錠剤 4 mg の平均溶出曲線（4）

試験液：水，[redacted] mL，37°C

パドル回転数：[redacted] rpm，評価ベッセル数：12 ベッセル

（添付資料 3.2.P.2.2 の図 3.2.P.2.2-6 を引用）

5) 細粒 1%と錠剤 4 mg の溶出挙動の比較（[redacted]，[redacted] rpm）

薄めた McIlvaine の緩衝液（[redacted]）を用いて，パドル回転数[redacted] rpm で試験した時の細粒 1%と錠剤 4 mg の溶出挙動の比較結果を表 2.7.1-19 に，平均溶出曲線を図 2.7.1-8 に示す。試験の結果，細粒 1%と錠剤 4 mg の溶出挙動は類似性の判定基準に適合した。

表 2.7.1-19 細粒 1%と錠剤 4 mg の溶出挙動の比較（5）

試験液：薄めた McIlvaine の緩衝液（[redacted]），パドル回転数[redacted] rpm

標準製剤	試験製剤	判定基準 a	試験結果	判定結果
錠剤 4 mg	細粒 1%	[redacted]	[redacted] 分の平均溶出率 標準製剤：[redacted]% 試験製剤：[redacted]% （差：[redacted]%） [redacted] 分の平均溶出率 標準製剤：[redacted]% 試験製剤：[redacted]% （差：[redacted]%）	適合

a: 標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合

（添付資料 3.2.P.2.2 の表 3.2.P.2.2-10 を引用）

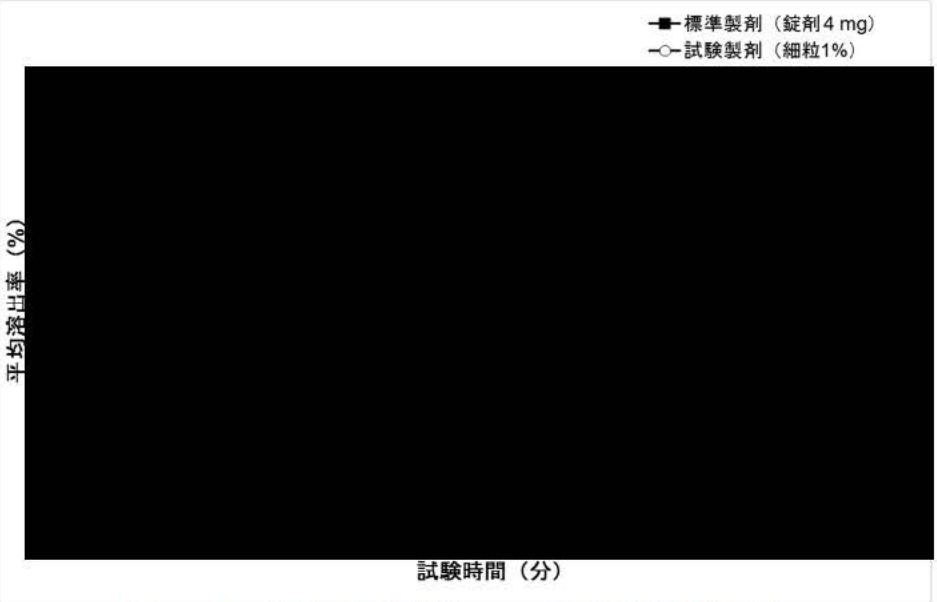


図 2.7.1-8 細粒 1%と錠剤 4 mg の平均溶出曲線（5）

試験液：薄めた McIlvaine の緩衝液（[redacted]），[redacted] mL，37°C

パドル回転数：[redacted] rpm，評価ベッセル数：12 ベッセル

（添付資料 3.2.P.2.2 の図 3.2.P.2.2-7 を引用）

2.7.1.2.2 ヒト生物学的同等性試験

2.7.1.2.2.1 048 試験（懸濁剤と錠剤の生物学的同等性試験）

外国人健康成人男女 100 例を対象に，ペランパネル懸濁剤 0.5 mg/mL 24 mL（ペランパネルとして 12 mg 含有，以下懸濁剤 12 mg）とペランパネル錠剤 12 mg との生物学的同等性の検証を目的として実施した。無作為化，オープン，2 群（第 1 群：絶食下，第 2 群：摂食下，各群 50 例），2 剤 2 期クロスオーバー，単回投与試験として実施した。各群 50 例は，各群の懸濁剤 12 mg 又は錠剤 12 mg 1 錠のいずれかに無作為に割り付けられ，少なくとも 1 回懸濁剤又は錠剤を投与された。各投与の間には，6 週間以上の休薬期間を置いた。本項には，「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成 24 年 2 月 29 日，薬食審査発 0229 第 10 号）の別紙 4「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」及び別紙 1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従った絶食下での結果のみを示し，摂食下での試験成績は 2.7.6.2.3 項に示した。

生物学的同等性の評価については，錠剤 12 mg に対する懸濁剤 12 mg のペランパネルの C_{max}，$AUC_{(0\text{-}t)}$及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を算出して判断した。

ペランパネル懸濁剤 12 mg 及び錠剤 12 mg を絶食下で単回経口投与したときのペランパネルの薬物動態パラメータを表 2.7.1-20 に，生物学的同等性を評価した結果を表 2.7.1-21 に示した。

両製剤の C_{max}，$AUC_{(0\text{-}t)}$及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間は生物学的同等性の基準を満たし，ペランパネル懸濁剤 12 mg と錠剤 12 mg の生物学的同等性が検証された。

表 2.7.1-20 絶食下投与時のペランパネル懸濁剤 12 mg 及び錠剤 12 mg の
ペランパネルの薬物動態パラメータ（048 試験）

薬物動態パラメータ	要約統計量	懸濁剤 12 mg ［試験製剤］ (N=48)	錠剤 12 mg ［標準製剤］ (N=49)
C_{max} (ng/mL)	平均値±標準偏差	348±137	376±115
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	平均値±標準偏差	30600±12700	29700±12300
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	平均値±標準偏差	30000±14200[a]	28900±11700[b]
t_{max} (h)	中央値（最小値–最大値）	2.00 (0.75 – 6.00)	1.00 (0.50 – 4.00)
$t_{½}$ (h)	平均値±標準偏差	134±63.6[c]	122±50.5[d]

a: n=40 (3 例最終消失速度定数算出できず，5 例 $AUC_{(0\text{-}inf)}$に対する時間 t から投与後無限大までの外挿面積率［$\%AUC_{ex}$］>20%のため除外)
b: n=41 (5 例最終消失速度定数算出できず，3 例$\%AUC_{ex}$>20%のため除外)
c: n=45 (3 例最終消失速度定数算出できず)
d: n=44 (5 例最終消失速度定数算出できず)

（表 2.7.6.2–2 を引用）

表 2.7.1-21 絶食下投与時のペランパネル懸濁剤 12 mg 及び錠剤 12 mg の生物学的同等性の評価結果（048 試験）

薬物動態パラメータ	幾何平均値		幾何平均値の比（%）（懸濁剤 12 mg /錠剤 12 mg）	幾何平均値の比（%）の 90%信頼区間
	懸濁剤 12 mg［試験製剤］	錠剤 12 mg［標準製剤］		
C_{max} (ng/mL)	329	365	90.0	84.3 – 96.1
$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	27100	26800	101	97.0 – 106
$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	29600	29400	100	96.2 – 105

43 例を対象に生物学的同等性の統計解析を実施した。

（表 2.7.6.2–3 を引用）

2.7.1.2.2.2 053 試験（細粒剤と錠剤の生物学的同等性試験）

日本人健康成人 24 例を対象に，ペランパネル細粒 1%とペランパネル錠の生物学的同等性の検証を目的として実施した。無作為化，オープン，2 剤 2 期クロスオーバー，単回投与試験として実施した。被験者を 2 つの投与順序のいずれかに 1:1 の割合で無作為に割り付け，各期の Day 1 に，ペランパネル細粒 1% 0.4 g（以下，ペランパネル細粒 4 mg）とペランパネル錠剤 4 mg 1 錠のいずれかを投与した。各投与の間には，6 週間以上の休薬期間を置いた。

生物学的同等性の評価については，両製剤の薬物動態パラメータが算出可能な 21 例を対象に，ペランパネル錠剤 4 mg に対するペランパネル細粒 4 mg のペランパネルの C_{max} 及び $AUC_{(0-168h)}$ の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を算出して判断した。

ペランパネル細粒 4 mg 及び錠剤 4 mg を絶食下で単回経口投与したときの血漿中ペランパネル濃度推移図を図 2.7.1-9 に，薬物動態パラメータを表 2.7.1-22 に，生物学的同等性を評価した結果を表 2.7.1-23 に示した。

両製剤の C_{max} 及び $AUC_{(0-168h)}$の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間は生物学的同等性の基準を満たし，ペランパネル細粒 4 mg 及び錠剤 4 mg の生物学的同等性が検証された。

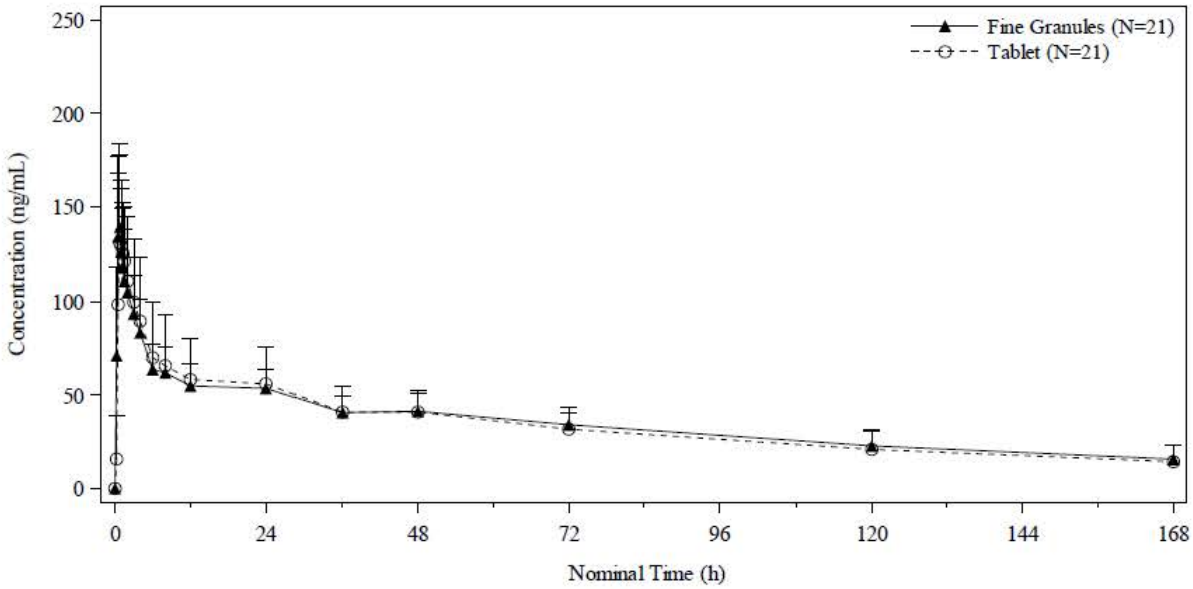


図 2.7.1-9　ペランパネル細粒 4 mg 及び錠剤 4 mg を絶食下単回経口投与したときのペランパネルの平均血漿中濃度推移（053 試験）

Fine Granules:　細粒 4 mg
Tablet:　錠剤 4 mg
図中のポイントは平均値+標準偏差を示す

〔図 2.7.6.1–1 を引用〕

表 2.7.1-22　ペランパネル細粒 4 mg 及び錠剤 4 mg を絶食下単回経口投与したときのペランパネルの薬物動態パラメータ（053 試験）

薬物動態パラメータ	要約統計量	細粒 4 mg [試験製剤] (N=21)	錠剤 4 mg [標準製剤] (N=21)
C_{max} (ng/mL)	平均値±標準偏差	152±28.3	154±42.6
$AUC_{(0\text{-}168h)}$ (ng•h/mL)	平均値±標準偏差	5770±1340	5620±1600
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	平均値±標準偏差	8040±2750	8000±3770
t_{max} (h)	中央値（最小値–最大値）	0.75 (0.50 – 3.00)	0.75 (0.50 – 2.00)
$t_{½}$ (h)	平均値±標準偏差	87.9±32.4	89.5±49.4

〔表 2.7.6.1–2 を引用〕

表 2.7.1-23　生物学的同等性の評価結果（053 試験）

薬物動態パラメータ	幾何平均値		幾何平均値の比 (%) （細粒 4 mg /錠剤 4 mg）	幾何平均値の比 (%) の 90%信頼区間
	細粒 4 mg [試験製剤] (N=21)	錠剤 4 mg [標準製剤] (N=21)		
C_{max} (ng/mL)	149	149	100	90.8 – 110
$AUC_{(0\text{-}168h)}$ (ng•h/mL)	5630	5420	105	98.2 – 112

〔表 2.7.6.1–3 を引用〕

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

ペランパネルの錠剤 2 mg 及び 4 mg，錠剤 2 mg 及び 12 mg の生物学的同等性については，016 試験及び 040 試験で検証されており，既承認申請資料にて評価されている（2.7.1.1.1 及び 2.7.1.1.2.2 項）。小児の治験で用いたペランパネル懸濁剤と錠剤 12 mg との生物学的同等性について，ヒト生物学的同等性試験において検討した結果，生物学的同等性が検証された（048 試験，2.7.1.2.2.1 項）。剤形追加を申請するペランパネル細粒 1%と既承認の錠剤 4 mg との生物学的同等性については，ヒト生物学的同等性試験において検討した結果，生物学的同等性が検証された（053 試験，2.7.1.2.2.2 項）。

2.7.1.4 付録

2.7.1.4.1 分析法及びバリデーション結果一覧

報告書番号	NB[redacted]093V
タイトル	Partial validation of an analytical method for the determination of E2007 in human plasma with a change in the equipment
測定対象物質	ペランパネル
内標準物質（IS）	ER-167615
生体試料	血漿
抗凝固剤	ヘパリンナトリウム
抽出方法	液液抽出
測定方法	LC-MS/MS
回帰方法	直線
重み付け	$1/Y^2$
マトリックス量	100 µL
検量線範囲	0.25～200 ng/mL
定量下限	0.25 ng/mL
選択性	ピーク検出せず
キャリーオーバー	影響なし（定量下限の 8.5%以下）
希釈再現性	10 倍，50 倍（GB[redacted]062V 及び NB[redacted]020D）
マトリックス効果	影響なし
回収率	ペランパネル：81.4%～84.6%，IS：82.0%
安定性	注入試料中安定性：4°C で 72 時間（NB[redacted]093V） 短期安定性：室温で 24 時間（GB[redacted]062V） 長期保存安定性：–20°C で 376 日（GB[redacted]062V） 凍結融解安定性：3 回（GB[redacted]062V） 溶液中安定性（エタノール）：室温で 7 日間，5°C で 3 箇月間（W-20[redacted]0818）

2.7.1.4.1 分析法及びバリデーション結果一覧

報告書番号	EIS-R791R2 (EIS-R791A1, EIS-R791R1A2, EIS-R791R2A3R1, EIS-R791R2A4, EIS-R791R2A5)	EIS-R2850
タイトル	Validation Report for Method BTM-1076-R0: Determination of E2007 in Human Plasma by LC/MS/MS	Report for the Partial Validation of Method BTM-1717-R0: Determination of E2007 in Sodium Heparin Human Plasma by LC/MS/MS with Reduced Sample Volume of 25 µL
測定対象物質	ペランパネル	ペランパネル
内標準物質（IS）	ER-167615	ER-167615
マトリックス	血漿	血漿
抗凝固剤	ヘパリンナトリウム	ヘパリンナトリウム
抽出方法	除タンパク処理	除タンパク処理
測定方法	LC-MS/MS	LC-MS/MS
回帰方法	直線	直線
重み付け	$1/X^2$	$1/X^2$
マトリックス量	100 µL	25 µL
検量線範囲	1～500 ng/mL	1～500 ng/mL
定量下限	1 ng/mL	1 ng/mL
選択性	ピーク検出せず	ピーク検出せず
キャリーオーバー	ピーク検出せず	ピーク検出せず
希釈再現性	20 倍	10 倍
マトリックス効果	影響なし	
溶血の影響	影響なし	
回収率	ペランパネル：93.7%，IS：100.8%	
安定性	凍結（–20°C）融解安定性：3 回（EIS-R791R2） 凍結（–70°C）融解安定性：3 回（EIS-R701R2A4） 注入試料中安定性：室温で 45 時間（EIS-R791R2） 血漿中長期保存安定性：–20°C で 636 日（EIS-R791R1A2），–70°C で 387 日（EIS-R791R2A5） ペランパネル溶液（メタノール）中安定性：4°C で 550 日（EIS-R791R2A3R1） IS 溶液（メタノール）中安定性：4°C で 280 日（EIS-R791R2A3R1） ペランパネル及び IS 溶液（50%メタノール）中安定性：室温で 7 時間及び 4°C で 283 日（EIS-R791A1）	

2.7.1.4.1 分析法及びバリデーション結果一覧

報告書番号	EIS-PER[redacted]002
タイトル	Validation of a DBS LC-MS/MS analytical method for perampanel assay in sodium heparinized human blood
測定対象物質	ペランパネル
内標準物質（IS）	$^{13}C_6$-ペランパネル
マトリックス	DBS（血液）
抗凝固剤	ヘパリンナトリウム
抽出方法	有機溶媒/水混液による抽出
測定方法	LC-MS/MS
回帰方法	直線
重み付け	$1/X^2$
マトリックス量	20 µL
検量線範囲	1～500 ng/mL
定量下限	1 ng/mL
選択性	影響なし（定量下限の 10.2%以下）
キャリーオーバー	影響なし（定量下限の 6.3%以下）
希釈再現性	2 倍
マトリックス効果	影響なし
回収率	ペランパネル：77.9%～88.5%，IS：87.5%～94.7%
安定性	注入試料中安定性：4°C で 80 時間（EIS-PER[redacted]002） ペランパネル溶液（メタノール）中安定性：室温で 6.5 時間（EIS-PER[redacted]002），4°C で 30 日間（EIS-PER[redacted]004） IS 溶液（メタノール）中安定性：室温で 6.5 時間（EIS-PER[redacted]002），4°C で 57 日間 全血中安定性：室温で 96 時間（[redacted]-108）
DBS 中安定性	乾燥剤あり：室温で 363 日間（EIS-PER[redacted]001），–20°C で 31 日間（EIS-PER[redacted]002），–20°C 及び 50°C で 240 時間（報告書番号：[redacted]-108），4°C で 4 日間（報告書番号：[redacted]-038） 乾燥剤なし：50°C で 1 日（EIS-PER[redacted]002），室温及び–20°C で 240 時間（[redacted]-108），50°C で 120 時間（[redacted]-108）
DBS 中安定性（抗てんかん薬存在下）	乾燥剤あり：約 6 ヶ月間（[redacted]-457[a]）
測定における抗てんかん薬の影響	ペランパネルの測定に及ぼす影響なし（[redacted]-457[a] 及び EIS-PER[redacted]002[b]）
測定における抗凝固剤添加量の影響	影響なし（[redacted]-098）
抗凝固剤のカウンターイオン	ヘパリンナトリウム及びリチウムの差による影響なし（EIS-PER[redacted]002）

a: 抗てんかん薬（13 化合物：カルバマゼピン，クロバザム，クロナゼパム，ラコサミド，ラモトリギン，レベチラセタム，オクスカルバゼピン，フェノバルビタール，トピラマート，バルプロ酸，ゾニサミド，フェニトイン，プリミドン）
b: 抗てんかん薬（10 化合物：バルプロ酸，フェノバルビタール，ラモトリギン，トピラマート，オクスカルバゼピン，カルバマゼピン，レベチラセタム，ゾニサミド，フェニトイン，プリミドン）

2.7.1.4.2 生物薬剤学試験の要約

治験の種類	治験実施計画書番号	治験報告書を添付した場所	治験の目的	治験デザイン及び対照の種類	治験薬 投与方法 投与量，投与経路	被験者数[a]	対象被験者	投与期間	治験の進行状況 報告書の種類
国内第 1 相 生物学的同等性試験 （053 試験）	E2007-J081-053	5.3.1.2.1	薬物動態，安全性及び忍容性	オープン，2 期クロスオーバー	ペランパネル 4 mg（細粒 1%［0.4 g］，4 mg 錠 1 錠） 絶食下単回経口投与	24	健康成人	単回	完了 完全な報告書
外国第 1 相 生物学的同等性試験 （048 試験）	E2007-A001-048	5.3.1.2.2	薬物動態，安全性及び忍容性	オープン，2 群（第 1 群：絶食下投与，第 2 群：摂食下投与），2 期クロスオーバー	ペランパネル 12 mg（懸濁剤 0.5 mg/mL ［ 24 mL ］，12 mg 錠 1 錠） 絶食下又は摂食下で単回経口投与	100	健康成人	単回	完了 完全な報告書

a: 治験薬が投与された被験者数

2.7.1.4.3 生物薬剤学試験のノンコンパートメント解析によるペランパネルの薬物動態パラメーター一覧

試験番号 (定量下限値)	投与量 (mg)	投与方法[a] 条件	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	最終採血時間 (h)	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	$t_{½}$ (h)
健康成人における単回投与試験								
048 試験 (1.00 ng/mL)	12 (n=49)	単回 12 mg 錠 1 錠	376 (115)	1.00 (0.50, 4.00)	29700 (12300)	504	28900[b] (11700)	122[c] (50.5)
	12 (n=48)	単回 12 mg 懸濁剤	348 (137)	2.00 (0.75, 6.00)	30600 (12700)	504	30000[d] (14200)	134[e] (63.6)
	12 (n=45)	単回（摂食下） 12 mg 錠 1 錠	332 (83.7)	2.00 (0.75, 6.00)	27300 (9520)	504	26300[f] (9040)	122[b] (57.6)
	12 (n=47)	単回（摂食下） 12 mg 懸濁剤	263 (61.4)	4.00 (2.00, 12.00)	27800 (12100)	504	27600[d] (12900)	116[g] (55.8)
053 試験 (0.25 ng/mL)	4 (n=21)	単回 4 mg 錠 1 錠	154 (42.6)	0.75 (0.50, 2.00)	5620 (1600)	168	8000 (3770)	89.5 (49.4)
	4 (n=21)	単回 4 mg 細粒	152 (28.3)	0.75 (0.50, 3.00)	5770 (1340)	168	8040 (2750)	87.9 (32.4)

C_{max}，$AUC_{(0-t)}$，$AUC_{(0-inf)}$及び$t_{½}$は上段に平均値，下段括弧内に標準偏差を示す。
t_{max}は上段に中央値，下段括弧内に最小値，最大値を示す。
a: 特に明記しない限り，絶食下投与を指す。
b: n=41
c: n=44
d: n=40
e: n=45
f: n=36
g: n=43

目次

2.7.2 臨床薬理試験 3
2.7.2.1 背景及び概観 3
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 3
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 20
2.7.2.4 特別な試験 21
2.7.2.5 付録 21

臨床薬理試験の略号一覧表

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
ALAG1	lag time	ラグタイム
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent total clearance following oral administration	みかけのクリアランス
$C_{ss,av}$	average steady-state concentration	定常状態における平均血漿中濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
K_a	absorption rate constant	吸収速度定数
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
Q/F	apparent inter-compartmental clearance	みかけのコンパートメント間のクリアランス
RSE	relative standard error	相対的標準誤差
SD	standard deviation	標準偏差
V2/F	apparent volume of distribution of the central compartment	みかけの中心コンパートメントの分布容積
V3/F	apparent volume of distribution of the peripheral compartment	みかけの末梢コンパートメントの分布容積

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

本薬の薬物動態に関しては，ヒト生体試料を用いた試験並びに国内外の健康成人及びてんかん患者を対象とした臨床試験において検討されている。試験の詳細については，初回申請資料 2.7.1 及び 2.7.2 項に記載している。

本承認申請で薬物動態評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.2-1 に示した。健康成人を対象としたペランパネル懸濁剤と錠剤 12 mg の生物学的同等性試験（E2007-A001-048 試験，以下 048 試験）及び剤形追加を申請するペランパネル細粒 1%と既承認の錠剤 4 mg との生物学的同等性試験（E2007-J081-053 試験，以下 053 試験）については，2.7.1 項に詳細を記載した。本項では，部分発作を有する未治療のてんかん患者を対象とした単剤療法の臨床第 3 相試験（E2007-J000-342 試験，以下 342 試験），小児てんかん患者（2 歳以上 12 歳未満）を対象とした併用療法の臨床第 2 相試験（E2007-G000-232 試験，以下 232 試験）及び小児てんかん患者（4 歳以上 12 歳未満）を対象とした併用療法の臨床第 3 相試験（E2007-G000-311 試験，以下 311 試験）から得られたペランパネルの薬物動態の結果を示す。

表 2.7.2-1　薬物動態評価に用いた臨床試験一覧

	試験名	対象	試験デザイン	治験薬 投与方法・投与量	投与期間	被験者数	進行状況
臨床薬理試験							
国内試験	細粒剤と錠剤の生物学的同等性試験（053 試験）	健康成人	オープンクロスオーバー無作為化	ペランパネルフィルムコーティング錠及び細粒剤 4 mg	単回	24	完了
外国試験	懸濁剤と錠剤の生物学的同等性試験（048 試験）	健康成人	オープンクロスオーバー無作為化	ペランパネルフィルムコーティング錠及び懸濁剤 12 mg （絶食／摂食下投与）	単回	100	完了
単剤療法							
日本を含む国際共同試験	第 3 相試験[a]（342 試験）	未治療の部分てんかん患者	オープン非対照	ペランパネルフィルムコーティング錠 4～8 mg （維持用量）	治療期として最長 62 週間	89（日本人 43）	実施中
小児							
日本を含む国際共同試験	第 3 相試験[b]（311 試験）	4～11 歳てんかん患者	オープン非対照	ペランパネル懸濁剤 最大 16 mg （日本人最大 12 mg）	治療期として最長 23 週間	180（日本人 65）	実施中
外国試験	第 2 相試験（232 試験）	2～11 歳てんかん患者	オープン非対照	ペランパネル懸濁剤 最大 0.18 mg/kg	治療期として 11 週間	50	完了

a: 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点のカットオフデータ
b: 治療期及び継続投与期 A のデータ（継続投与期 B のデータは評価対象外）

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

新たな追加資料なし。

2.7.2.2.2 ヒトでの検討

2.7.2.2.2.1 健康成人における薬物動態

2.7.2.2.2.1.1 健康成人を対象とした懸濁剤と錠剤の生物学的同等性試験（048 試験）

外国人健康成人を対象にペランパネル懸濁剤 0.5 mg/mL 24 mL（ペランパネルとして 12 mg を含有）と錠剤 12 mg の生物学的同等性を検証し，両製剤は生物学的に同等であることが示された。

2.7.1.2.2.1 項に本治験の詳細を示す。

2.7.2.2.2.1.2 健康成人を対象とした細粒剤と錠剤の生物学的同等性試験（053 試験）

日本人健康成人を対象にペランパネル細粒剤 1% 0.4 g と錠剤 4 mg の生物学的同等性を検証し，両製剤は生物学的に同等であることが示された。

2.7.1.2.2.2 項に本治験の詳細を示す。

2.7.2.2.2.2 てんかん患者における薬物動態

2.7.2.2.2.2.1 部分発作を有する未治療のてんかん患者を対象とした単剤療法の臨床第 3 相試験（342 試験）

本治験は，日本及び韓国で実施した部分発作を有する未治療のてんかん患者を対象に，本薬 4～8 mg の単剤療法の有効性及び安全性を検討することを目的としたオープン試験である。

治療期は 4 mg 漸増期及び治療維持期，8 mg に増量した被験者はさらに 8 mg 漸増期及び治療維持期からなる。4 mg 漸増期（6 週間）には，被験者はペランパネル 2 mg/日を 2 週間投与し，その後に 4 mg/日に増量し，4 週間投与した。安全性に問題がない被験者は 26 週間の 4 mg 治療維持期に移行した。4 mg 治療維持期に発作が発現した被験者は，4 mg 治療維持期を終了し，治験担当医師の判断により，忍容性及び安全性を考慮して 8 mg 漸増期に移行した。8 mg 漸増期に移行した被験者では，8 mg 漸増期（4 週間）には，被験者はペランパネル 6 mg/日を 2 週間投与後，8 mg/日に増量した。8 mg の漸増期間（2 週間）が終了し，安全性に問題がない被験者は 26 週間の 8 mg 治療維持期に移行した。なお，8 mg/日まで漸増したものの忍容性に問題がある被験者は治験担当医師の判断により 6 mg/日への減量を可能とした。その場合，被験者はその後 6 mg/日で治療維持期を継続した。

薬物動態解析は安全性解析対象集団を用いて実施した。血漿中ペランパネル濃度測定のための採血を実施する来院時に治験薬の服薬遵守が低いと判断された時点の濃度データは薬物動態解析に用いなかった。

4 mg 治療期の 6，10 及び 20 週における平均血漿中ペランパネル濃度は 371～395 ng/mL であり，ほぼ一定であった（表 2.7.2-2）。このことから，4 mg 治療期の 6 週までに血漿中ペランパネル濃度は定常状態に到達したと考えられた。8 mg 漸増期に移行した被験者において 6 mg 又は 8 mg を投与した時の平均血漿中ペランパネル濃度は，4 mg 治療期に 4 mg を投与した時と比較して上昇した（表 2.7.2-3）。

表 2.7.2-2　4 mg 治療期の血漿中ペランパネル濃度–全被験者–（342 試験）

		4 mg 治療期		
		漸増期	治療維持期	
用量(mg)		週		
		6	10	20
4	n	68	61	50
	平均値	371	374	395
	標準偏差	194	249	375

単位: ng/mL

（表 2.7.6.3-12 を引用）

表 2.7.2-3　血漿中ペランパネル濃度–8 mg 漸増期に移行した被験者–（342 試験）

		4 mg 治療期			8 mg 治療期		
		漸増期	治療維持期		漸増期	治療維持期	
用量(mg)		週			週		
		6	10	20	4	8	18
4	n	12	6	1	–	–	–
	平均値	338	267	45.1[a]	–	–	–
	標準偏差	157	97.1	–	–	–	–
6	n	–	–	–	3	4	4
	平均値	–	–	–	544	603	481
	標準偏差	–	–	–	83.0	350	96.7
8	n	–	–	–	9	6	6
	平均値	–	–	–	657	496	496
	標準偏差	–	–	–	404	228	280

単位: ng/mL
8 mg 漸増期に移行した被験者のうち，8 mg 治療期に少なくとも 1 ポイントの血漿中ペランパネル濃度データを有する被験者を対象とした。
a: 1 例の個別値を示した

（表 2.7.6.3-13 を引用）

2.7.2.2.2.2.2 小児てんかん患者（2 歳以上 12 歳未満）を対象とした併用療法の臨床第 2 相試験（232 試験）

本治験は，てんかんを有する 2 歳以上 12 歳未満の小児患者を対象に，他剤併用時のペランパネルの薬物動態の評価，予備的な安全性，忍容性及び有効性データを得ることを目的としたオープン試験である。

治療期は治療漸増期（7 週間），治療維持期（4 週間）及びフォローアップ期（4 週間；治療期完了後に継続投与期に移行しない被験者及び治験を中止した被験者のみ）からなる。治療漸増期には，1 日 1 回ペランパネル懸濁剤の投与を行った。0.015 mg/kg で投与を開始し，1 週間間隔（6 段階）で被験者の忍容性に基づき，最大 1 日用量の 0.18 mg/kg（最大 1 日総投与量は 12 mg）又は最大耐量に達するまで漸増した。その後の治療維持期では，治療漸増期終了時の用量で 1

日 1 回ペランパネル懸濁剤の投与を行った。治療期の間，ベースライン時に受けていた抗てんかん薬による治療は継続し，抗てんかん薬の変更（追加，削除又は用量調整）は許容されなかった。

Core study の期間中，母集団薬物動態解析用に採血を行った。本治験のデータと他治験のデータを併合して母集団薬物動態解析を実施した。解析結果は 2.7.2.2.2.3.1 項に示した。

2.7.2.2.2.2.3 小児てんかん患者（4 歳以上 12 歳未満）を対象とした併用療法の臨床第 3 相試験（311 試験）

本治験は，4 歳以上 12 歳未満の小児てんかん患者を対象に，他剤併用時におけるペランパネルの安全性及び忍容性並びに薬物動態及び血漿中ペランパネル濃度と有効性，安全性の関係を評価することを目的としたオープン試験である。

232 試験データを用いて実施した母集団薬物動態解析結果（2.7.2.2.2.3.1 項）に基づき，2 歳以上 12 歳未満の年齢範囲の患者においては，体重によらず固定用量での投与量を設定することとした。

治療期は，治療漸増期（最長 11 週間），治療維持期（最長 12 週間）及びフォローアップ期（最長 4 週間±7 日，継続投与期 A に移行しない被験者のみ）から成る。治療漸増期には，被験者を CYP3A 誘導作用のある抗てんかん薬（Inducer［カルバマゼピン，フェニトイン，オクスカルバゼピン又は eslicarbazepine］）併用の有無により層別し，それぞれの臨床反応及び忍容性に基づき，投与スケジュールに従って 1 週間以上の間隔をあけて漸増した。Inducer を併用していない（Non-Inducer 併用）被験者では 8 mg/日まで，Inducer 併用の被験者では 12 mg/日までとした。日本以外の Inducer 併用の被験者では最大 16 mg/日まで漸増を可能とした。Non-Inducer 併用の被験者では，8 mg/日に忍容性があり，高用量投与によりベネフィットがあると考えられる場合には，8 mg/日を超えて 12 mg/日までの漸増投与を可能とした。日本においては，Inducer 併用の有無にかかわらず，12 mg/日を超える用量の投与は行わないこととした。治療維持期では，治療漸増期終了時の投与量を 12 週間継続投与した。

Core study の期間中，母集団薬物動態解析用に採血を行った。本治験のデータと他治験のデータを併合して母集団薬物動態解析及び薬物動態／薬力学解析を実施した。解析結果は 2.7.2.2.2.3.2 項に示した。

2.7.2.2.2.3 母集団解析による薬物動態，薬物動態/薬力学の検討

複数試験のデータを用いた母集団解析により，小児におけるペランパネルの薬物動態について検討を行った。また，薬物動態/薬力学についても検討を行った。

- 小児てんかん患者（2 歳以上 12 歳未満）及び難治性部分発作を有する青年期のてんかん患者（12 歳以上 18 歳未満）を対象とした臨床第 2，3 相試験のデータを統合した母集団薬物動態解析（PPK 解析 06）
- 健康成人を対象とした臨床第 1 相試験及び小児てんかん患者（2 歳以上 12 歳未満），難治性部分発作又は強直間代発作を有するてんかん患者（青年期及び成人）を対象とした臨床第 2，3 相試験のデータを統合した母集団薬物動態解析並びに小児てんかん患者（2 歳以上 12 歳

未満）及び難治性部分発作を有するてんかん患者（青年期及び成人）を対象とした臨床第 3 相試験の薬物動態/薬力学解析（PPK 解析 07）

なお，初回申請時に 5 つの母集団薬物動態（PPK）解析報告書（PPK 解析 01 – 05）を提出しており，今回提出する PPK 解析報告書の番号は前回からの連番とした。以下にその結果を示す。

2.7.2.2.2.3.1 小児てんかん患者（2 歳以上 12 歳未満）及び難治性部分発作を有する青年期のてんかん患者（12 歳以上 18 歳未満）を対象とした臨床第 2，3 相試験の薬物動態解析（PPK 解析 06）

臨床第 2 相試験 2 試験（232 試験，E2007-G000-235 試験［以下 235 試験］）及び臨床第 3 相試験 3 試験（E2007-G000-304［以下 304 試験］，E2007-G000-305［以下 305 試験］，E2007-G000-306［以下 306 試験］）を統合して母集団薬物動態解析を実施した。対象データの概略を表 2.7.2-4 に示した。

表 2.7.2-4　小児及び青年期のてんかん患者を対象とした臨床第 2，3 相試験の母集団薬物動態解析に用いたデータの概略（PPK 解析 06）

解析報告書番号	CPMS-E2007-007R
投与量，投与方法	232 試験：維持用量 1 日 1 回最大 0.18 mg/kg 又は忍容性に応じた最大耐量（最大 1 日総投与量 12 mg）就寝前経口投与（懸濁剤） 235 試験：維持用量 1 日 1 回 8-12 mg 就寝前食後経口投与（錠剤） 304 試験，305 試験：維持用量 1 日 1 回 8，12 mg 就寝前食後経口投与（錠剤） 306 試験：維持用量 1 日 1 回 2，4，8 mg 就寝前食後経口投与（錠剤）
採血ポイント	232 試験：治療維持期 Visit 7（9 週目），Visit 8（11 週目） 235 試験：治療維持期 Visit 6（10 週目），Visit 8（19 週目） 304 試験，305 試験，306 試験：治療維持期 Visit 6（10 週目），Visit 7（14 週目），Visit 8（19 週目）
対象被験者	薬物動態解析対象集団（232，235，304，305，306 試験）　194 例 年齢 14（2，17）歳，体重 49.2（12.2，121）kg，アラニンアミノトランスフェラーゼ 15（5，128）IU/L，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 21（11，98）IU/L，クレアチニンクリアランス 109（19.5，150）mL/min[a] 年齢群：2 歳以上 7 歳未満 20 例，7 歳以上 12 歳未満 22 例，12 歳以上 18 歳未満 152 例 性別：男性 114 例，女性 80 例 民族：白人 137 例，黒人 9 例，アジア人 38 例，その他 10 例 剤形：錠剤 152 例，懸濁剤 42 例 併用薬：カルバマゼピン 38 例，レベチラセタム 75 例，ラモトリギン 44 例，オクスカルバゼピン 43 例，トピラマート 40 例，バルプロ酸 65 例，クロバザム 12 例，フェニトイン 10 例，フェノバルビタール 6 例，ゾニサミド 15 例

年齢，体重，アラニンアミノトランスフェラーゼ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，クレアチニンクリアランスは中央値（最小値，最大値）を示す。
a:　共変量の検討においてクレアチニンクリアランス 150 mL/min を超える値は 150 mL/min として取り扱った。
（添付資料 5.3.3.5.1 の Table 8-1～Table 8-2 を引用）

ペランパネルの血漿中濃度推移は 1 次消失過程を伴う 1-コンパートメントモデルにより記述された。みかけのクリアランス（CL/F）には，カルバマゼピン，オクスカルバゼピン又はフェニトインの併用が統計学的に有意な共変量として組み入れられた。年齢及び体重は，ペランパネルの CL/F に対して有意な共変量とはならなかった。最終モデル及びパラメータ推定値を表 2.7.2-5 に示した。

カルバマゼピン，オクスカルバゼピン又はフェニトインの併用は，これらの抗てんかん薬を併用していない被験者に比べ，カルバマゼピン併用で 2.57 倍に，オクスカルバゼピン又はフェニトイン併用で 1.90 倍にペランパネルの CL/F を増加させると推定された。これらの結果は，過

去に実施した青年期及び成人を対象とした母集団薬物動態解析（PPK 解析 04，1.13.1.1 の 2.7.2.2.2.6.4）と同様であった。

表 2.7.2-5　小児及び青年期のてんかん患者を対象とした臨床第 2，3 相試験の統合データを用いたペランパネルの母集団薬物動態解析の最終モデル及びパラメータ推定値（PPK 解析 06）

パラメータ	推定値 [95%信頼区間]	RSE (%)[b]
CL/F (L/h) =$\Theta_{CL}\times\Theta_{CBZ}^{CBZ}\times\Theta_{OXC/PHEN}^{OXC/PHEN}$		
Θ_{CL} ベースの CL/F (L/h)	0.687 [0.622, 0.752]	4.86
Θ_{CBZ} カルバマゼピン併用の効果	2.57 [2.15, 2.99]	8.40
$\Theta_{OXC/PHEN}$ オクスカルバゼピンまたはフェニトイン併用の効果	1.90 [1.55, 2.25]	9.42
CL/F における個体間変動[CV(%)][a]	48.0	13.3
CL/F における時期間変動[CV(%)][a]	22.7	13.0
残差誤差（比例誤差）[CV(%)][a]	7.86	22.0

CBZ = 1 (with) or 0 (without) carbamazepine, OXC/PHEN = 1 (with) or 0 (without) oxcarbazepine or phenytoin, Θ = fixed effect.

a:　個体間変動，時期間変動及び残差誤差における CV(%)= $\sqrt{variance}$ ×100.

b:　RSE = standard error/parameter estimate×100.

（添付資料 5.3.3.5.1 の Table 8-7 を引用）

年齢及び体重と母集団薬物動態モデルにより推定された定常状態における平均血漿中濃度（$C_{ss,av}$）との関係をそれぞれ図 2.7.2-1 及び図 2.7.2-2 に示した。$C_{ss,av}$ は，被験者ごとの CL/F の posthoc 推定値を用いて以下の式より算出した後，すべての被験者の投与量を 8 mg/body に補正した値を用いた。

$$C_{ss,av}\ (ng/mL) = \frac{Dose\ (mg)}{Dosing\ Interval\ (24\ h) \times CL/F\ (L/h)} \times 1000$$

図 2.7.2-1 に示したように，ペランパネルの $C_{ss,av}$ は CYP3A 誘導作用のある抗てんかん薬（カルバマゼピン，オクスカルバゼピン，フェニトイン）非併用被験者（Non-Inducer 併用例）及び併用被験者（Inducer 併用例）のいずれにおいても年齢との相関は認められなかった。

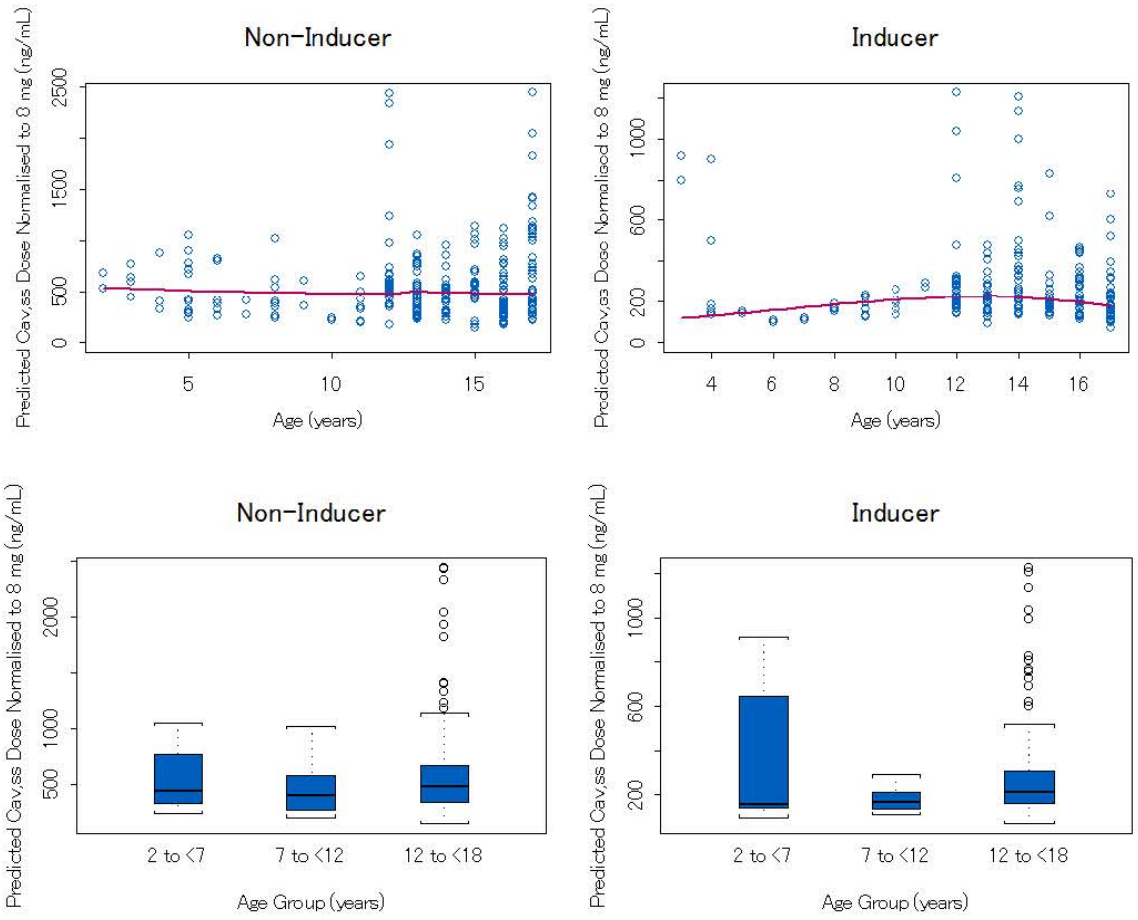


図 2.7.2-1　8 mg に投与量補正したペランパネルの $C_{ss,av}$ の推定値と年齢との関係（上：連続変数，下：年齢群別）（PPK 解析 06）

散布図の赤線は Loess 平滑化曲線を示す。
[Non-Inducer 併用例] 2 歳以上 7 歳未満 n=14，7 歳以上 12 歳未満 n=12，12 歳以上 18 歳未満 n=79
[Inducer 併用例] 2 歳以上 7 歳未満 n=6，7 歳以上 12 歳未満 n=10，12 歳以上 18 歳未満 n=73
（添付資料 5.3.3.5.1 の Figure 8-2 を引用）

また，図 2.7.2-2 に示したように，ペランパネルの $C_{ss,av}$ は Non-Inducer 併用例及び Inducer 併用例のいずれにおいても体重との相関は認められなかった。

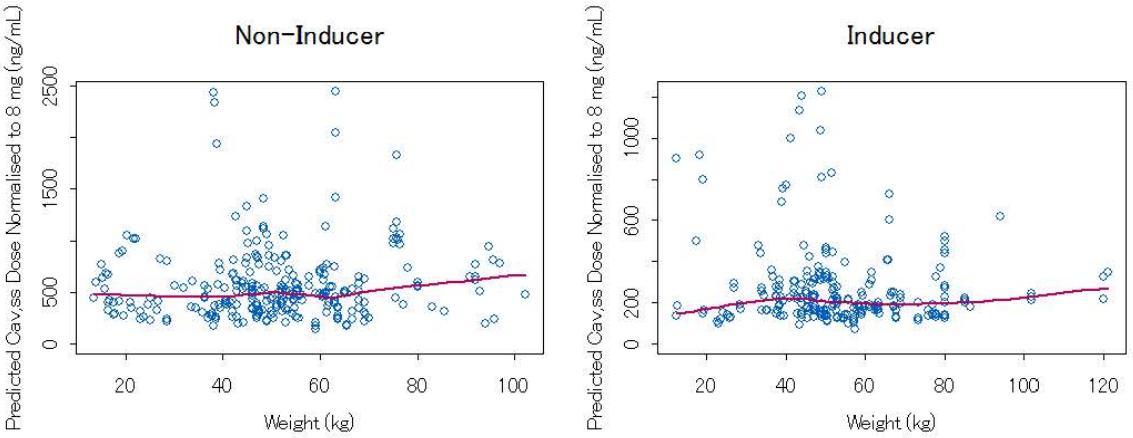


図 2.7.2-2　8 mg に投与量補正したペランパネルの $C_{ss,av}$ の推定値と体重との関係（PPK 解析 06）

散布図の赤線は Loess 平滑化曲線を示す。

（添付資料 5.3.3.5.1 の Figure 8-3 を引用）

年齢群ごとの CL/F の posthoc 推定値及び $C_{ss,av}$ の要約統計量を表 2.7.2-6 に示した。232 試験開始時は，小児におけるペランパネルの CL/F が青年期及び成人よりも小さいこと，つまり体重当たりのペランパネルの CL/F（L/h/kg）が年齢により大きく変わらないことを仮定していた。そのため，青年期及び成人にペランパネル 8 mg を投与した際の暴露量と等しくなる小児の投与量は，青年期及び成人における体重当たりの投与量 0.12 mg/kg（8 mg/70 kg）と同一であると想定して投与スケジュールを設定した。したがって，表 2.7.2-6 の $C_{ss,av}$ は，2 歳以上 12 歳未満の小児については投与量 0.12 mg/kg，12 歳以上 18 歳未満の青年期については投与量 8 mg に補正した値を示した。

CL/F の平均値は，Non-Inducer 併用例及び Inducer 併用例のいずれにおいても 3 つの年齢群間で同程度の値を示した。一方，$C_{ss,av}$ の平均値は，12 歳以上 18 歳未満の青年期と比較して 2 歳以上 12 歳未満の小児において低値を示した。さらに，小児の中でも 7 歳以上 12 歳未満の群と比較してより低年齢の 2 歳以上 7 歳未満の群において低値を示した。この傾向は，Non-Inducer 併用例及び Inducer 併用例のいずれにおいても認められた。本治験における小児の投与量は，小児におけるペランパネルの CL/F が青年期及び成人よりも小さいとの仮定のもと設定されたものであったが，前述のとおり，母集団薬物動態解析より年齢及び体重は CL/F に影響しないという結果であった。したがって，青年期と比較して小児において $C_{ss,av}$ が低値を示した要因は，試験開始時に想定した個体あたりの投与量（mg/body）が青年期と比較して少なかったためであると考えられた。CYP3A 誘導作用の程度については，小児及び青年期で同程度であることが示された。

表 2.7.2-6　年齢群ごとの薬物動態パラメータ（PPK 解析 06）

年齢群	併用薬	投与量 (mg/kg)	体重 (kg)	個体あたりの投与量 (mg/body)	N	CL/F (L/h)	$C_{ss,av}$[a] (ng/mL)
2 歳以上 7 歳未満	Non-Inducer	0.12	20.7±6.85	2.48±0.822	14	0.732±0.374	179±110
	Inducer[b]	0.12	18.2±5.06	2.19±0.607	6	1.73±1.18	96.8±90.4
7 歳以上 12 歳未満	Non-Inducer	0.12	40.4±19.6	4.84±2.35	12	0.956±0.400	266±220
	Inducer[b]	0.12	37.9±12.8	4.54±1.54	10	1.92±0.517	105±38.9
12 歳以上 18 歳未満	Non-Inducer	-	55.5±15.0	8	79	0.748±0.381	584±367
	Inducer[b]	-	56.8±16.5	8	73	1.58±0.793	282±184

平均値±標準偏差

a:　2 歳以上 12 歳未満は投与量を 0.12 mg/kg に補正し，12 歳以上 18 歳未満は投与量を 8 mg に補正した。

b:　カルバマゼピン，オクスカルバゼピン及びフェニトイン

（添付資料 5.3.3.5.1 の Table 8-8 を引用）

上記のように，ペランパネルを 0.12 mg/kg 投与した際の 2 歳以上 12 歳未満の小児の $C_{ss,av}$ は 8 mg を投与した際の青年期よりも低かった。一方，小児の CL/F は年齢及び体重に寄らず青年期と同様であったことから，小児及び青年期患者にペランパネルを個体あたり同一用量投与した場合，$C_{ss,av}$ は同程度になると考えられた。したがって，2 歳以上の小児てんかん患者におけるペランパネルの用法及び用量は青年期と同様，すなわち成人と同様とすることが妥当と考えられた。

2.7.2.2.2.3.2 小児てんかん患者（2 歳以上 12 歳未満），難治性部分発作又は強直間代発作を有するてんかん患者（青年期及び成人）及び健康成人を対象とした臨床第 1，2 及び 3 相試験の母集団薬物動態解析並びに小児てんかん患者（2 歳以上 12 歳未満）及び難治性部分発作を有するてんかん患者（青年期及び成人）を対象とした臨床第 3 相試験の薬物動態/薬力学解析（PPK 解析 07）

臨床第 1 相試験 20 試験（E2007-E044-001 試験，E2007-E044-002 試験，E2007-E044-003 試験，E2007-E044-004 試験，E2007-E044-005 試験，E2007-E044-006 試験，E2007-A001-008 試験，E2007-E044-009 試験，E2007-J081-010 試験，E2007-A001-013 試験，E2007-E044-015 試験，E2007-E044-016 試験，E2007-A001-023 試験，E2007-A001-024 試験，E2007-J081-026 試験，E2007-E044-028 試験，E2007-E044-029 試験，E2007-E044-030 試験，E2007-E044-037 試験，048 試験），臨床第 2 相試験 2 試験（232 試験，235 試験）及び臨床第 3 相試験 6 試験（304 試験，305 試験，306 試験，E2007-G000-332 試験［以下 332 試験］，E2007-J000-335 試験［以下 335 試験］，311 試験）を統合して母集団薬物動態解析を実施するとともに，臨床第 3 相試験 5 試験（304 試験，305 試験，306 試験，335 試験，311 試験［部分発作コホート］）を統合して難治性部分発作を有する 4 歳以上の小児，青年期及び成人てんかん患者におけるペランパネルの有効性と薬物動態との関係について検討した。対象データの概略を表 2.7.2-7 に示した。

表 2.7.2-7　小児，青年期及び成人のてんかん患者及び健康成人を対象とした臨床第 1，2 及び 3 相試験の母集団薬物動態解析に用いたデータの概略（PPK 解析 07）

解析報告書番号	CPMS-E2007-015R-v2
投与量，投与方法	臨床第 1 相試験 20 試験：0.2–36 mg 単回経口投与，1–12 mg 1 日 1 回反復経口投与最大 21 日間，絶食下又は摂食下投与（錠剤又は懸濁剤） 232 試験：維持用量 1 日 1 回最大 0.18 mg/kg 又は忍容性に応じた最大耐量（最大 1 日総投与量 12 mg）就寝前経口投与（懸濁剤） 235 試験：維持用量 1 日 1 回 8-12 mg 就寝前食後経口投与（錠剤） 304 試験，305 試験：維持用量 1 日 1 回 8，12 mg 就寝前食後経口投与（錠剤） 306 試験：維持用量 1 日 1 回 2，4，8 mg 就寝前食後経口投与（錠剤） 332 試験：維持用量 1 日 1 回 8 mg 就寝前経口投与（錠剤） 335 試験：維持用量 1 日 1 回 4，8，12 mg 就寝前経口投与（錠剤） 311 試験：［Non-Inducer 併用例］維持用量 1 日 1 回最大 12 mg/day，［Inducer 併用例］維持用量 1 日 1 回最大 12 mg/day（日本以外では 16 mg/day），就寝前経口投与（懸濁剤）
採血ポイント	臨床第 1 相試験 20 試験：単回又は反復投与後頻回採血 232 試験：治療維持期 Visit 7（9 週目），Visit 8（11 週目） 235 試験：治療維持期 Visit 6（10 週目），Visit 8（19 週目） 304 試験，305 試験，306 試験，335 試験：治療維持期 Visit 6（10 週目），Visit 7（14 週目），Visit 8（19 週目） 332 試験：治療維持期 Visit 6（8 週目），Visit 7（12 週目），Visit 8（17 週目） 311 試験：治療維持期 Visit 7（15 週目），Visit 8（19 週目），Visit 9（23 週目）
対象被験者	薬物動態解析対象集団（臨床第 1 相試験 20 試験，232，235，304，305，306，332，335，311 試験）　2336 例 年齢 28（2，76）歳，体重 66.0（12.2，160）kg，アラニンアミノトランスフェラーゼ 17（4，184）IU/L，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 20（7，141）IU/L，クレアチニンクリアランス 113（19.5，340.2）mL/min 各年齢群の体重の中央値：2 歳以上 4 歳未満 15.4 kg（4 例），4 歳以上 7 歳未満 20.1 kg（59 例），7 歳以上 12 歳未満 28.7 kg（135 例），12 歳以上 18 歳未満 52.0 kg（226 例），18 歳以上 69.6 kg（1912 例） 性別：男性 1288 例，女性 1048 例 民族：白人 1341 例，黒人 89 例，日本人及び中国人を除くアジア人 343 例，日本人 300 例，中国人 204 例，その他 59 例 発作型：難治性部分発作 1523 例，強直間代発作 107 例，なし（健康成人）706 例

表 2.7.2-7　小児，青年期及び成人のてんかん患者及び健康成人を対象とした臨床第 1，2 及び 3 相試験の母集団薬物動態解析に用いたデータの概略（PPK 解析 07）

対象被験者（続き）	併用薬：カルバマゼピン 540 例，レベチラセタム 571 例，ラモトリギン 486 例，オクスカルバゼピン 247 例，トピラマート 331 例，バルプロ酸 567 例，クロバザム 206 例，フェニトイン 130 例，フェノバルビタール 96 例，プリミドン 17 例，ゾニサミド 136 例 薬物動態/薬力学（有効性）解析対象集団（304，305，306，335，311 試験，難治性部分発作）　1879 例 年齢 31（4，76）歳，体重 63.5（16.1，143）kg 各年齢群の体重の中央値：4 歳以上 7 歳未満 19.1 kg（38 例），7 歳以上 12 歳未満 27.0 kg（91 例），12 歳以上 18 歳未満 51.7 kg（175 例），18 歳以上 66.8 kg（1575 例） 性別：男性 1483 例，女性 396 例 民族：白人 866 例，黒人 85 例，日本人及び中国人を除くアジア人 336 例，日本人 288 例，中国人 265 例，その他 39 例 併用薬：カルバマゼピン 694 例，レベチラセタム 632 例，ラモトリギン 564 例，オクスカルバゼピン 302 例，トピラマート 365 例，バルプロ酸 659 例，クロバザム 226 例，フェニトイン 160 例，フェノバルビタール 120 例，プリミドン 27 例，ゾニサミド 67 例

年齢，体重，アラニンアミノトランスフェラーゼ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，クレアチニンクリアランスは中央値（最小値，最大値）を示す。

（添付資料 5.3.3.5.2 の Table 2～Table 4, Table 6 を引用）

ペランパネルの血漿中濃度推移は，ラグタイム（ALAG1）を伴う 1 次速度で吸収され，中心コンパートメントから線形の消失を示す 2-コンパートメントモデルにより記述された。吸収速度定数（Ka）及び ALAG1 については，初めに臨床第 1 相試験のデータのみを用いて錠剤と懸濁剤それぞれについて食事の有無別に推定し，次にその推定値で固定して臨床第 1，2 及び 3 相試験を統合したデータを用いてモデル解析を行った。最終モデルでは，CL/F に性別（女性），民族（黒人），カルバマゼピン，オクスカルバゼピン又はフェニトイン，トピラマート又はフェノバルビタールの併用が組み込まれ，みかけの中心コンパートメントの分布容積（V2/F），みかけのコンパートメント間のクリアランス（Q/F）及びみかけの末梢コンパートメントの分布容積（V3/F）には体重の影響がアロメトリック式で組み込まれた。年齢及び体重は CL/F に対して臨床的意義のある共変量とはならず，モデルには組み込まれなかった。また，民族（日本人），投与量及びその他の併用抗てんかん薬（レベチラセタム，ラモトリギン，バルプロ酸，クロバザム及びゾニサミド）についても統計学的に有意な共変量とはならなかった（プリミドンは例数が少なかったため検討できなかった）。ペランパネルの薬物動態最終モデル及びパラメータ推定値を表 2.7.2-8 に示した。

表 2.7.2-8　小児，青年期及び成人のてんかん患者及び健康成人を対象とした臨床第 1，2 及び 3 相試験の統合データを用いたペランパネルの母集団薬物動態解析の最終モデル及びパラメータ推定値（PPK 解析 07）

パラメータ	推定値 [95%信頼区間]	RSE (%)[b]
CL/F (L/h) = $\Theta_{CL}\times\Theta_{RAC}^{RAC}\times\Theta_{SEX}^{SEX}\times\Theta_{CBZ}^{CBZ}\times\Theta_{OXC/PHEN}^{OXC/PHEN}\times\Theta_{TOP/FENO}^{TOP/FENO}$		
Θ_{CL}　ベースの CL/F (L/h)	0.643 [0.625, 0.661]	1.44
Θ_{RAC}　民族（黒人）の効果	0.821 [0.768, 0.874]	3.28
Θ_{SEX}　性別（女性）の効果	0.804 [0.774, 0.834]	1.93
Θ_{CBZ}　カルバマゼピン併用の効果	2.96 [2.89, 3.03]	1.14
$\Theta_{OXC/PHEN}$　オクスカルバゼピンまたはフェニトイン併用の効果	2.01 [1.91, 2.11]	2.63
$\Theta_{TOP/FENO}$　トピラマートまたはフェノバルビタール併用の効果	1.20 [1.14, 1.26]	2.67
V2/F (L) = $\Theta_{V2}\times(WGT/66)$		
Θ_{V2}　ベースの V2/F (L)	28.3 [27.2, 29.4]	1.93
Q/F (L/h) = $\Theta_{Q}\times(WGT/66)^{0.75}$		
Θ_{Q}　ベースの Q/F (L/h)	7.15 [6.79, 7.51]	2.57
V3/F (L) = $\Theta_{V3}\times(WGT/66)$		
Θ_{V3}　ベースの V3/F (L)	39.7 [38.0, 41.4]	2.12
Ka (1/h)		
絶食下錠剤投与時におけるΘ_{Ka} (1/h)	3.39	Fixed
摂食下錠剤投与時におけるΘ_{Ka} (1/h)	0.540	Fixed
絶食下懸濁剤投与時におけるΘ_{Ka} (1/h)	1.99	Fixed
摂食下懸濁剤投与時におけるΘ_{Ka} (1/h)	0.318	Fixed
ALAG1 (h)		
Θ_{ALAG1}　ベースの ALAG1 (h)	0.222	Fixed
CL/F における個体間変動[CV(%)][a]	46.3	3.15
V2/F における個体間変動[CV(%)][a]	35.9	6.91
Q/F における個体間変動[CV(%)][a]	42.3	7.15
V3/F における個体間変動[CV(%)][a]	43.2	6.26
Ka における個体間変動[CV(%)][a]	84.1	Fixed
CL/F における時期間変動[CV(%)][a]	21.0	1.40
残差誤差（比例誤差）[CV(%)][a]	15.4	0.422
残差誤差（絶対誤差）(ng/mL)	0.282	6.45
投与後≤1h における残差誤差（比例誤差）[CV(%)][a]	36.5	2.80
投与後≤1h における残差誤差（絶対誤差）(ng/mL)	10.7	3.90
Phase 2 及び 3 試験における残差誤差（比例誤差）[CV(%)][a]	9.43	1.51
Phase 2 及び 3 試験における残差誤差（絶対誤差）(ng/mL)	7.59	3.37

CBZ = 1 (with) or 0 (without) carbamazepine, OXC/PHEN = 1 (with) or 0 (without) oxcarbazepine or phenytoin, TOP/FENO = 1 (with) or 0 (without) topiramate or phenobarbital, Θ = fixed effect, WGT = body weight.

a:　個体間変動,時期間変動及び残差誤差における CV(%)= $\sqrt{variance}$ ×100.

b:　RSE = standard error/parameter estimate×100.

（添付資料 5.3.3.5.2 の Table 14 を引用）

ペランパネルの CL/F の推定値は，女性では男性に比べて 19.6%，黒人ではその他の民族に比べ 17.9%低かったが，その差は臨床的意義のない程度であると考えられた。カルバマゼピン，オクスカルバゼピン又はフェニトイン，トピラマート又はフェノバルビタールの併用は，これらの抗てんかん薬を併用していない被験者に比べ，カルバマゼピン併用で 2.94 倍に，オクスカルバゼピン又はフェニトイン併用で 2.01 倍に，トピラマート又はフェノバルビタール併用で 1.20 倍にペランパネルの CL/F を増加させると推定された。このうち，トピラマート又はフェノバルビタール併用の影響は小さく，臨床的意義のない程度であると考えられた。これらの結果は，過去に実施した青年期及び成人を対象とした母集団薬物動態解析（PPK 解析 04，1.13.1.1 の 2.7.2.2.2.6.4）及び小児及び青年期を対象とした母集団薬物動態解析（PPK 解析 06）と同様であった。

体重がペランパネルの CL/F に及ぼす影響を評価するため，体重とペランパネルの CL/F の posthoc 推定値との関係を図 2.7.2-3 に示した。

Inducer 併用例の体重 20 kg 付近の被験者ではやや CL/F が小さい傾向が認められたものの，Non-Inducer 併用例及び Inducer 併用例のいずれにおいても，CL/F は概ね体重に依存せず一様な分布を示した。また，日本人の CL/F はその他の民族と同様の分布を示した。

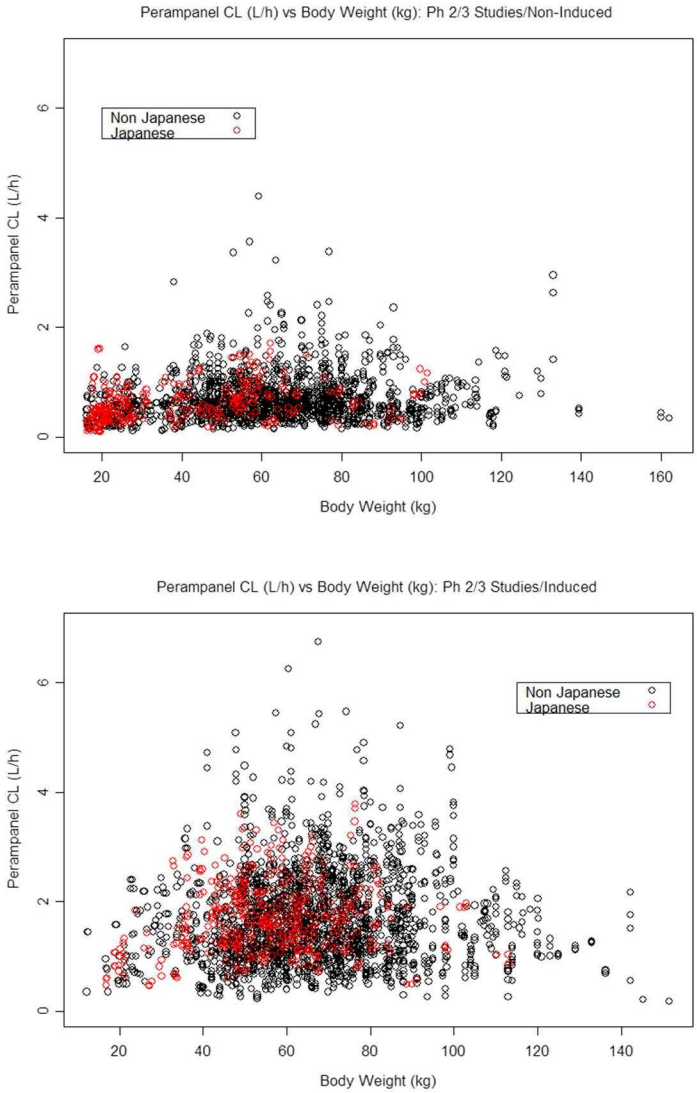


図 2.7.2-3　日本人及びその他の民族における体重とペランパネルの CL/F との関係（上：Non-Inducer 併用例，下：Inducer 併用例）（PPK 解析 07）

（添付資料 5.3.3.5.2 の Figure 39 を引用）

また，年齢がペランパネルの薬物動態に及ぼす影響を評価するため，臨床第 2 及び 3 相試験のてんかん患者を対象として年齢と定常状態における血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）との関係を図 2.7.2-4 に示した。また，日本人集団のみを対象とした場合について，図 2.7.2-5 に示した。AUC は，被験者ごとの CL/F の posthoc 推定値を用いて以下の式より算出した後，すべての被験者の投与量を 8 mg/body に補正した値を用いた。なお，2 歳以上 4 歳未満の群については 4 例と少なかったため，評価の対象から除外した。

$$AUC\ (ng \bullet h/mL) = \frac{Dose\ (mg)}{CL/F\ (L/h)} \times 1000$$

4 歳以上 7 歳未満の群の AUC は他の年齢群よりやや高かったものの，Non-Inducer 併用例及び Inducer 併用例のいずれにおいても 4 つの年齢群において AUC の分布の範囲が重複しており，各年齢群間での大きな違いは認められなかった。また，図 2.7.2-5 に示したように，この傾向は日本人集団のみに限定した場合であっても同様であった。

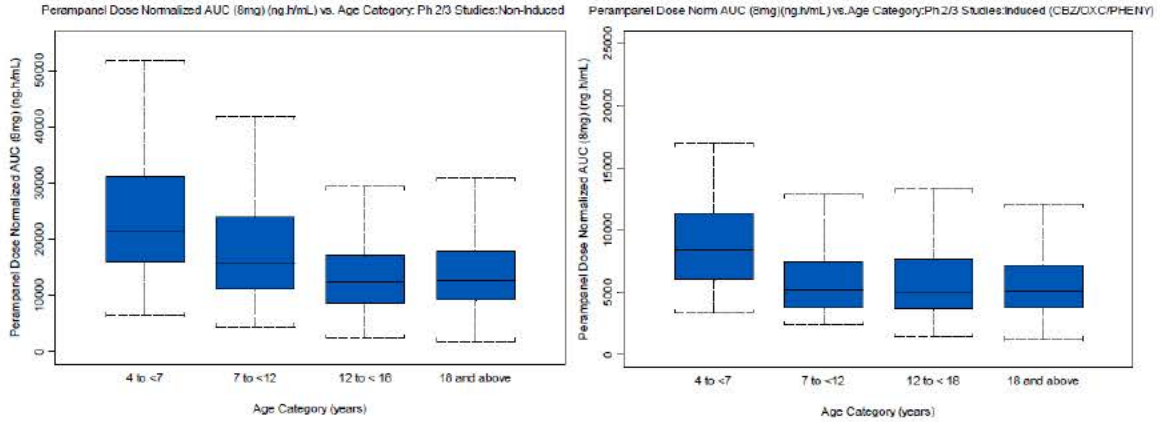


図 2.7.2-4　年齢とペランパネルの AUC との関係（左：Non-Inducer 併用例，右：Inducer 併用例）（PPK 解析 07）

[Non-Inducer 併用例] 4 歳以上 7 歳未満 n=44，7 歳以上 12 歳未満 n=92，12 歳以上 18 歳未満 n=120，18 歳以上 n=464
[Inducer 併用例] 4 歳以上 7 歳未満 n=15，7 歳以上 12 歳未満 n=43，12 歳以上 18 歳未満 n=106，18 歳以上 n=742
（添付資料 5.3.3.5.2 の Figure 2 を引用）

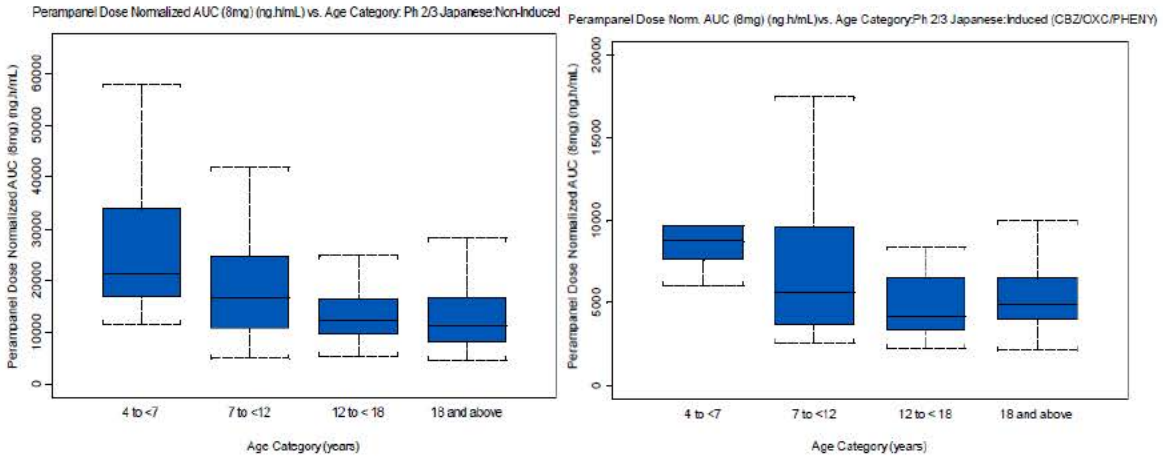


図 2.7.2-5　日本人における年齢とペランパネルの AUC との関係（左：Non-Inducer 併用例，右：Inducer 併用例）（PPK 解析 07）

[Non-Inducer 併用例] 4 歳以上 7 歳未満 n=11，7 歳以上 12 歳未満 n=33，12 歳以上 18 歳未満 n=14，18 歳以上 n=39
[Inducer 併用例] 4 歳以上 7 歳未満 n=4，7 歳以上 12 歳未満 n=9，12 歳以上 18 歳未満 n=20，18 歳以上 n=110
（添付資料 5.3.3.5.2 の Figure 38 を引用）

以上の母集団薬物動態解析の結果より，2 歳以上 12 歳未満の小児てんかん患者におけるペランパネルの薬物動態は，青年期及び成人のてんかん患者並びに健康成人と同様であった。また，ペランパネルの薬物動態は日本人及びその他の民族との間で差異はなかった。したがって，2 歳以上の小児てんかん患者におけるペランパネルの用法及び用量は青年期及び成人と同様とすることが妥当と考えられた。

4 歳以上の小児，青年期及び成人の難治性部分発作を有するてんかん患者における薬物動態と有効性の関係を図 2.7.2-6 に示した。青年期及び成人患者と同様に，小児患者においてもペランパネルの $C_{ss,av}$ の上昇に伴い，28 日あたりのベースラインからの発作頻度変化率（対数変換値）は減少し，データの分布の範囲は小児，青年期及び成人患者で同様であった。また，311 試験の小児てんかん患者のみを対象とし，日本人及びその他の民族の薬物動態と有効性の関係を図 2.7.2-7 に示した。日本人小児患者とその他の民族の小児患者は同様の範囲に分布し，薬物動態と有効性の関係に民族差は認められなかった。

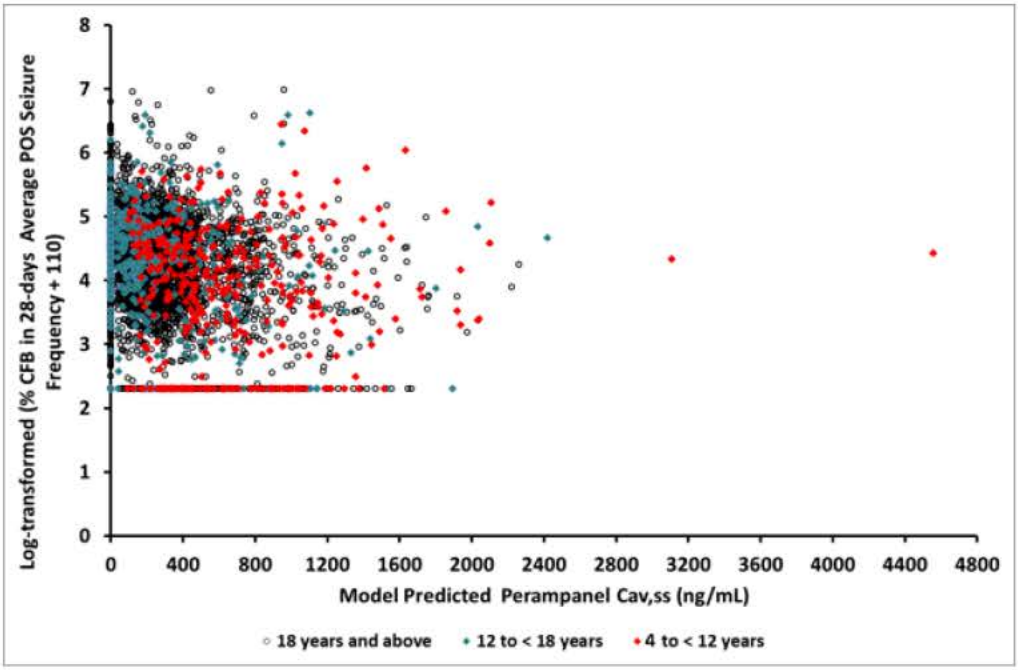


図 2.7.2-6　難治性部分発作を有するてんかん患者におけるモデルから推定したペランパネルの $C_{ss,av}$ と 28 日あたりのベースラインからの発作頻度変化率の対数変換値との関係（304，305，306，335 及び 311 試験）（PPK 解析 07）

CFB = change from baseline, POS = partial onset seizure

（添付資料 5.3.3.5.2 の Figure 4 を引用）

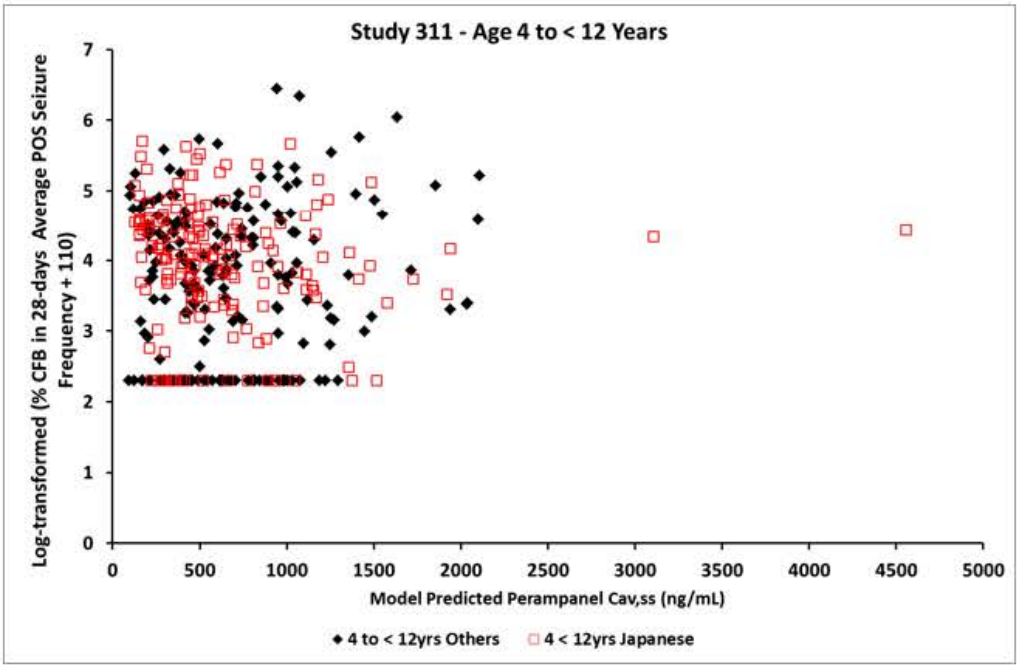


図 2.7.2-7　難治性部分発作を有する小児てんかん患者におけるモデルから推定したペランパネルの $C_{ss,av}$ と 28 日あたりのベースラインからの発作頻度変化率の対数変換値との関係（311 試験）（PPK 解析 07）

CFB = change from baseline, POS = partial onset seizure

（添付資料 5.3.3.5.2 の Figure 47 を引用）

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 部分発作を有する未治療のてんかん患者における薬物動態

部分発作を有する未治療のてんかん患者を対象とした単剤療法の臨床第 3 相試験（342 試験）の 4 mg 治療期の定常状態における平均血漿中ペランパネル濃度は 371～395 ng/mL であった。8 mg 漸増期に移行した被験者において 6 mg 又は 8 mg を投与した時の血漿中ペランパネル濃度は，4 mg 治療期に 4 mg を投与した時と比較して上昇し，増量することにより高い暴露量となった。

342 試験の血漿中ペランパネル濃度の結果と過去に実施した日本人を含む難治性部分発作を有するてんかん患者を対象とした臨床第 3 相試験（335 試験）で得られた結果を比較した。なお，342 試験の 6 又は 8 mg を投与した際の血漿中ペランパネル濃度データの数が少なかったため，本比較は 4 mg 投与時についてのみ実施した。335 試験で Non-Inducer 併用例において，4 mg 投与時の定常状態（10，14 及び 19 週）における平均血漿中ペランパネル濃度は 324～334 ng/mL であり（初回申請時 5.3.5.1.7 の Table 14.2.2.1.2.3），342 試験の 4 mg 投与時の定常状態における平均血漿中ペランパネル濃度と同程度であった。

2.7.2.3.2 小児てんかん患者における薬物動態

小児てんかん患者のペランパネルの薬物動態特性を評価するため，小児てんかん患者（2 歳以上 12 歳未満），難治性部分発作又は強直間代発作を有するてんかん患者（青年期及び成人）を